



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

**OLEFINACIÓN C–H CATALIZADA POR PALADIO
DIRIGIDA POR EL GRUPO 2-PIRIDILSULFONILO: SÍNTESIS
DE INDANOS Y BENZOPIRROLIZIDINAS**

PABLO M. DOMINGO LEGARDA

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)

Dr. Ramón Gómez Arrayás
Profesor Titular (UAM)

Madrid, Julio de 2016

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Juan Carlos Carretero González y del Profesor Titular Ramón Gómez Arrayás.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (*MICINN*, CTQ2009-07791), el Ministerio de Economía y Competitividad (*MINECO*, CTQ2012-35790) y la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (*AVANCAT*, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis se ha disfrutado de una beca predoctoral FPU (Enero 2012-Diciembre 2015).

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	7
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Importancia de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio	13
1.2 Reacción de olefinación de Mirozoki-Heck	15
1.3 Olefinación directa de enlaces C–H: reacción de Fujiwara-Moritani	17
1.4 Grupos directores en reacciones de funcionalización C–H	21
1.5 Antecedentes de nuestro grupo de investigación	28
1.6 Planteamiento inicial de la tesis doctoral	37
2. REACCIÓN DE OLEFINACIÓN DE 2-ARILPIRROLIDINAS	41
2.1 Importancia de las 2-arilpirrolidinas y benzopirrolizidinas	41
2.2 Métodos de síntesis de benzopirrolizidinas	42
2.3 Objetivos	49
2.4 Reacción de alquenilación regioselectiva de 2-aril pirrolidinas	50
2.4.1 Síntesis de los materiales de partida	50
2.4.2 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción	51
2.4.3 Alcance estructural de la reacción	55
2.4.3.1 Influencia en la sustitución del alqueno	55
2.4.3.2 Versatilidad en el anillo aromático	58
2.4.4 Reacción de di-olefinación secuencial	62
2.5 Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas	63
2.5.1 Desprotección con Zn en medio ácido	63
2.5.2 Desprotección con Na(Hg)	66
2.6 Otras reacciones de funcionalización C–H	67
2.6.1 Halogenación	67
2.6.2 Acetoxilación	72
2.6.3 Alquenilación	74
2.7 Conclusiones	76
	1

3. REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE BENCIL Y FENETILSULFONAS	81
3.1 Uso de grupos coordinantes basados en funciones de azufre en procesos de activación C–H	81
3.1.1 Tioéteres como grupos directores	82
3.1.2 Sulfóxidos como grupos directores	84
3.1.3 Sulfonas como grupos directores	91
3.2 Importancia de los derivados de indano	94
3.3 Métodos de síntesis de indanos	95
3.3.1 Catálisis organometálica en síntesis de indanos	95
3.3.2 Síntesis de indanos mediante métodos de activación C–H	101
3.4 Objetivos	103
3.5 Reacción de <i>orto</i> -alquenilación de bencil y fenetil sulfonas	105
3.5.1 Reacción de alquenilación de bencil sulfonas	105
3.5.1.1 Optimización del sistema catalítico y del sustrato	105
3.5.1.2 Alcance estructural del proceso	111
3.5.2 Reacción de alquenilación de fenetil sulfonas	134
3.5.2.1 Optimización del sistema catalítico y del sustrato	134
3.5.2.2 Alcance estructural del proceso	138
3.6 Interpretación mecanística	150
3.7 Aplicación de la metodología a la síntesis de indanos	151
3.8 Variante enantioselectiva	157
a) Desimetrización enantioselectiva de sustratos biarílicos	158
b) Empleo de fenetil 2-piridilsulfonas enantioenriquecidas	161
3.9 Eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo	162
3.9.1 Desulfonilación reductora	162
3.9.2 Eliminación básica de la sulfona	165
3.10 Conclusiones	169

4. PARTE EXPERIMENTAL	175
4.1 Materiales y métodos	175
4.2 Reacción de olefinación de 2-arilpirrolidinas	177
4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de productos de partida	177
4.2.2 Procedimiento general para la reacción de C–H olefinación	181
4.2.3 Procedimiento general para la reacción de ciclación en condiciones ácidas	188
2.4 Procedimiento general para la reacción de ciclación con amalgama de sodio	190
4.2.5 Procedimiento general para la reacción de dihalogenación C–H	192
4.2.6 Procedimiento general para la reacción de diacetoxilación C–H	193
4.2.7 Procedimiento general para la reacción de alquilación C–H	194
4.3 Reacción de alquilación de bencilsulfonas	195
4.3.1 Síntesis de productos de partida	195
MÉTODO A: S-Alquilación de 2-mercaptopiridina	195
MÉTODO B: α -Alquilación de derivados de bencil 2-piridil sulfona	201
MÉTODO C: Reacción de 2,2'-dipiridil disulfuro con reactivos de Grignard	203
MÉTODO D: β -alquilación mediante de adición conjugada de ácidos arilborónicos a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas	204
MÉTODO E: β -alquilación mediante adición conjugada de reactivos de Grignard a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas	213
MÉTODO F: β -alquilación mediante reducción conjugada de 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas	216
4.3.2 Procedimiento general para la reacción de olefinación C–H	216
4.3.3 Procedimiento general para la síntesis de indanos polisustituidos	244
4.3.4 Procedimiento general para la derivatización de 2-piridilsulfonas en	

metil sulfonas	254
4.3.5 Procedimiento general para la reacción de desulfonilación	256
4.4 Asignación de protones y determinación de la configuración mediante ^1H -RMN COSY y nOe	259
ANEXO I: ESTUDIOS MECANÍSTICOS PRELIMINARES SOBRE LA REACCIÓN DE OLEFINACIÓN C–H DE ANILINAS Y ARIL ALQUIL AMINAS	275

En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos:

ANEXO II: DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

ANEXO II-A: Difracción de rayos X del compuesto **167**

ANEXO II-B: Difracción de rayos X del compuesto **172**

ANEXO II-C: Difracción de rayos X del compuesto **179**

ANEXO II-D: Difracción de rayos X del compuesto **180**

ANEXO III: COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN.

ANEXO III-A: Espectros de RMN del capítulo 2

ANEXO III-B: Espectros de RMN del capítulo 3

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac:	Acetilo.
acac:	Acetil acetonato.
Ad:	Adamantilo.
AIBN:	Azobisisobutironitrilo.
Ar:	Arilo.
atm:	Atmósfera.
BINAP:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo.
BQ:	Benzoquinona.
(<i>S,S</i>) Chiraphos:	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-(-)-Bis(difenilfosfino)butano.
COD:	Ciclooctadienilo.
COSY:	CORrelation SpectroscopY.
Cp:	Ciclopentadienilo.
Cy:	Ciclohexilo.
δ:	Desplazamiento químico.
dba:	Dibencilidenacetona.
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DCE:	1,2-Dicloroetano.
DCM:	Diclorometano.
DMA:	Dimetilacetamida.
DMAP:	4- Dimetilaminopiridina.
DME:	1,2-Dimetoxietano.
DMF:	Dimetil formamida.
DMSO:	Dimetil sulfóxido.
dtbpy:	4,4'-Di- <i>tert</i> -butil-2,2'-dipiridina.
<i>ee</i>:	Exceso enantiomérico.
equiv:	Equivalente.
EWG:	Grupo atractor de electrones.
Fesulphos:	(<i>R_p</i>)-2-(<i>tert</i> -Butiltio)-1-(difenilfosfino)ferroceno.

Abreviaturas y acrónimos

[F⁺]:	Triflato de <i>N</i> -fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio.
g:	Gramo.
h:	Hora.
HOMO:	Orbital molecular ocupado de mayor energía.
Hz:	Hertzio.
Ile:	Isoleucina.
J:	Constante de acoplamiento.
JonhPhos:	(2-Bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina.
JosiPhos:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina.
Kg:	Kilogramo.
KHMDS:	Hexametildisiloxano de potasio.
LDA:	Diisopropilamiduro de litio.
LHMDS:	Hexametildisiloxano de litio.
LUMO:	Orbital molecular desocupado de menor energía.
m:	<i>meta</i> .
M:	Molar (moles por litro).
MCPBA:	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico.
mg:	Miligramo.
MHz:	Megahertzio.
mL:	Mililitros.
mmoles:	Milimoles.
Ms:	Metilsulfonilo.
MS:	Tamiz molecular.
NBS:	<i>N</i> -Bromosuccinimida.
NCS:	<i>N</i> -Clorosuccinimida.
NFSI:	<i>N</i> -Fluorobencenosulfonamida.
NMP:	<i>N</i> - Metil-2-pirrolidinona.
nOe:	Efecto Nuclear Overhauser.
N.R.:	No se observa reacción.

Nu:	Nucleófilo.
<i>o</i>:	<i>orto</i> .
<i>p</i>:	<i>para</i> .
PEPSI-<i>ipr</i>:	Dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil) paladio(II).
PMP:	<i>para</i> -Metoxifenilo.
pin:	Pinacol.
ppm:	Partes por millón.
Py.	2-piridilo.
pzaH₂:	2- pirazol-5-ilanilina.
rdto:	Rendimiento.
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear.
SO₂Py:	(2-Piridil)sulfonilo.
S_EAr:	Sustitución electrófila aromática.
T:	Temperatura.
t.a.:	Temperatura ambiente.
TBAC:	Cloruro de tetrabutilamonio.
TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio.
TEMPO:	<i>N</i> -Óxido de tetrametil piperidina.
Tf:	Trifluorometil sulfonato.
TFA:	Ácido trifluoroacético.
TFAA:	Anhídrido trifluoroacético.
THF:	Tetrahidrofurano.
TIPS:	Triisopropilsililo.
TLC:	Cromatografía de capa fina.
TMS:	Trimetilsililo.
Tol:	Tolilo.
Ts:	<i>p</i> -Toluenosulfonilo.

CAPÍTULO 1:

***INTRODUCCIÓN: REACCIÓN DE FUJIWARA-MORITANI Y
PRECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR***

1.Introducción

1.1 Importancia de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio

Hace menos de dos siglos, se creía que los compuestos orgánicos sólo podían ser preparados mediante procesos biológicos, gobernados por una “fuerza vital”.¹ Hoy en día, se han logrado preparar en el laboratorio numerosas moléculas de extrema complejidad estructural. La síntesis total de compuestos como la vitamina B12 o la palitoxina² son testimonios del extraordinario progreso de la síntesis orgánica. Sin embargo, a pesar de estos logros, los químicos orgánicos nos seguimos enfrentando a importantes desafíos. El concepto de la economía de átomos³ fue creado por Trost en la década de los 90 para enfatizar el hecho de que la mayoría de los procesos son altamente ineficaces y producen un impacto negativo en el medio ambiente. Por otro lado, el factor E,⁴ que proporciona una medida cuantificable de la eficacia química, muestra que por cada Kg producido de productos de química fina (y compuestos farmacéuticos) se generan una cantidad de residuos entre 5 y 100 veces superior. Por consiguiente, el desarrollo de metodologías cada vez más eficaces y respetuosas con el medioambiente es una de las máximas prioridades de los químicos sintéticos en la actualidad. La mejora de la sostenibilidad de un proceso implica maximizar el rendimiento, selectividad y seguridad, pero también minimizar el número de etapas necesarias y la generación de residuos. La catálisis homogénea proporciona una herramienta muy poderosa para lograr estos objetivos.

Entre las reacciones que más han contribuido a incrementar la eficacia de la síntesis orgánica se encuentran sin duda las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.⁵ Éstas han proporcionado un método revolucionario, hasta entonces impensable, para la construcción de enlaces C–C de moléculas orgánicas en condiciones suaves y con niveles muy elevados de regio- y estereocontrol. Estos procedimientos se aplican hoy en día de forma rutinaria tanto en laboratorios de investigación como en procesos industriales para la construcción de moléculas complejas. De hecho, la concesión del Premio Nobel de Química de 2010 a los Profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi⁶ y Akira Suzuki⁷

¹ P. Y. Bruce, *Organic Chemistry*, Pearson Education, Upper Saddle River, NJ, 4th Ed.1994.

² Para una revisión sobre síntesis total de moléculas complejas, véase: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, New York, 1996.

³ a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259.

⁴ R. A. Sheldon, *ChemTech*, **1994**, 38.

⁵ Para una revisión sobre reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd en síntesis total, véase: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

⁶ E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738.

Capítulo 1: Introducción

refleja el extraordinario impacto de este tipo de procesos en la síntesis de nuevos fármacos, agroquímicos y otros compuestos biológicamente activos,⁸ así como en ciencia de materiales.⁹ La Figura 1.1 recoge algunos productos en cuya síntesis ha resultado clave el empleo de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, y que muestran la elevada compatibilidad de este tipo de procesos con grupos funcionales y la importancia del empleo de condiciones suaves de reacción de estas estrategias. Por ejemplo, en la síntesis total del agente anticanceroso Taxol (paclitaxel®) se ha empleado una reacción de Heck para crear el anillo de 8 miembros tricíclico que constituye el núcleo de su estructura.¹⁰ La reacción de Heck también se ha utilizado para la construcción de un enlace estratégico en la síntesis de la morfina descrita por Overman.¹¹ Por otra parte, el acoplamiento de tipo Negishi resultó clave en la síntesis del producto natural hennoxazol A, un compuesto antiviral de origen marino,¹² mientras que un acoplamiento de Suzuki ha constituido la etapa clave en la preparación del alcaloide de naturaleza bromoindólica dragmacidina F, con actividad antiviral.¹³

⁷ A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723.

⁸ Para revisiones sobre aplicaciones industriales de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, véase: a) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027; b) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

⁹ X. Zhan, S. Barlow, S. R. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 1948; y referencias allí citadas.

¹⁰ S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.

¹¹ C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028.

¹² P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558.

¹³ N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552.

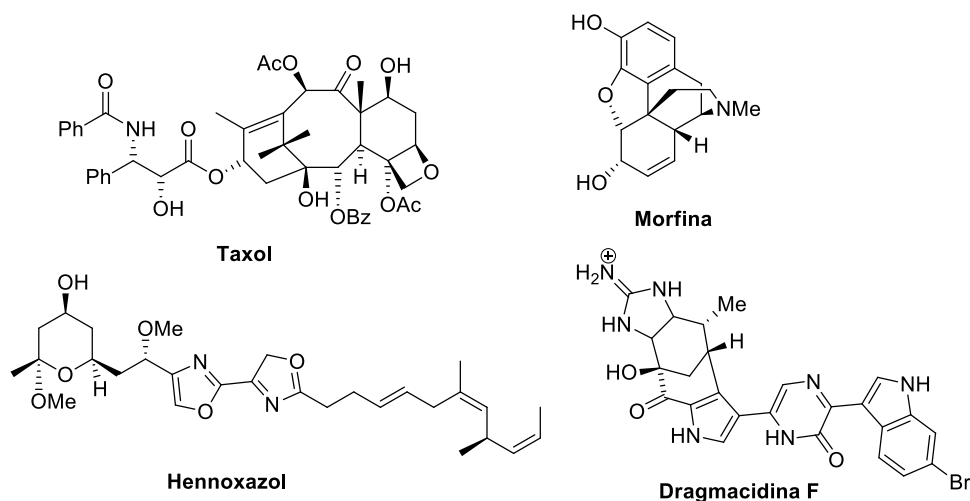


Figura 1.1: Moléculas cuya síntesis se basa en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

1.2 Reacción de olefinación de Mizoroki-Heck

La reacción de olefinación de Heck constituye uno de los métodos más versátiles de formación de enlaces carbono-carbono,¹⁴ resultando muy atractiva para la producción industrial de productos de química fina.¹⁵ Además, se han desarrollado aplicaciones muy elegantes en el campo de la síntesis asimétrica¹⁶ o en la síntesis total de productos naturales complejos.¹⁷ En su forma más general, la reacción consiste en el acoplamiento catalizado por paladio entre un haluro de arilo y una olefina, para dar lugar al producto de arilación de la olefina.

El primer ejemplo de esta reacción fue descrito en 1971 por Mizoroki,¹⁸ que logró el acoplamiento entre yodoarenos y alquenos empleando PdCl_2 como catalizador y acetato

¹⁴ Revisiones bibliográficas sobre la reacción de Heck: a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314; b) S. Bräse, A. de Meijere, *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds.; John Wiley: Hoboken, N. J. 2002; c) S. Bräse, A. de Meijere, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, 2004.

¹⁵ J. G. De Vries, *J. Can. Chem.* **2001**, 79, 1086.

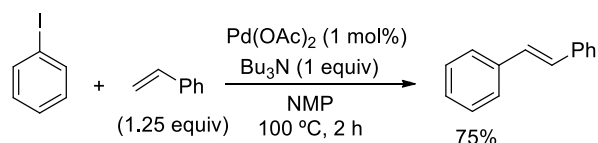
¹⁶ a) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1423; b) L. E. Overman, J. T. Link, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945.

¹⁷ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

¹⁸ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.

Capítulo 1: Introducción

potásico como base en MeOH a 105 °C. En 1972, Heck¹⁹ publicó un procedimiento optimizado y mejorado de dicha reacción de acoplamiento, demostrando su carácter práctico y general. La reacción entre yodoarenos o bromoarenos y una olefina terminal podía llevarse a cabo en presencia de 1 mol% de Pd(OAc)₂ y una amina terciaria impedida como base para neutralizar el ácido HX generado como subproducto (Esquema 1.1). Desde estos descubrimientos iniciales, la reacción de Mizoroki-Heck ha experimentado un enorme desarrollo en las últimas dos décadas.²⁰



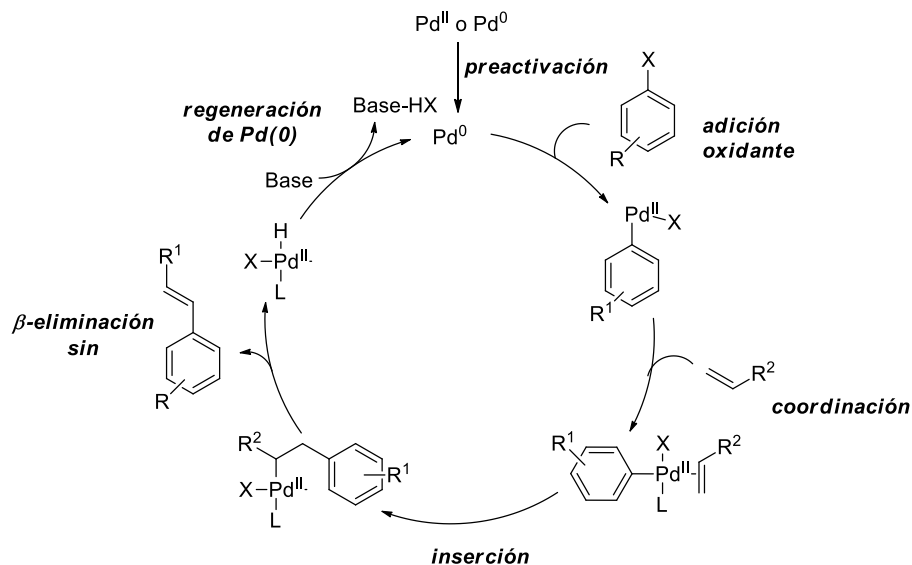
Esquema 1.1

Aunque el mecanismo de la reacción de Heck se encuentra lejos de estar completamente establecido, sobre todo en lo que se refiere a la influencia de ligandos y aditivos, una propuesta mecanística aceptada de modo general se recoge en el Esquema 1.2. Antes de iniciarse el ciclo catalítico, la especie activa de Pd⁰ es generada *in situ* a partir del complejo de Pd^{II} típicamente empleado como precatalizador (etapa de preactivación). Generalmente se emplean ligandos para estabilizar dichas especies catalíticamente activas. Las fosfinas han demostrado ser los más eficaces y versátiles, permitiendo controlar los niveles de reactividad y selectividad. La primera etapa del ciclo catalítico consiste en una adición oxidante de un haluro de arilo (o alquénilo) al catalizador de Pd⁰ para dar un intermedio de Pd^{II} (Ar-Pd^{II}-X). A continuación tiene lugar la coordinación de la olefina seguida de inserción migratoria para dar el complejo de carbopaladación. Una etapa de β-eliminación de hidruro conduce a la formación de la nueva olefina aril-sustituida y una

¹⁹ R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.

²⁰ Una variante de la reacción de Mizoroki-Heck es la reacción de Heck oxidativa, que emplea ácidos (o ésteres) borónicos en lugar de haluros orgánicos. Esta variante oxidativa emplea catálisis de Pd^{II}, generándose los intermedios de tipo RPdX (R = arilo o alquénilo) mediante un proceso de transmetalación en lugar de adición oxidante. Por lo tanto, esta estrategia requiere la presencia de un reoxidante estequiométrico para regenerar la especie catalíticamente activa de Pd^{II} (por oxidación de la especie de Pd⁰ liberada tras la β-eliminación de hidruro). Para una discusión mecanística, véase: a) J. Yang, C. Zhang, C. Peng, C. Li, L. Wang, R. Chai, J. Lin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4630. Para el uso de O₂ como oxidante terminal, véase: b) P. A. Enquist, J. Lindh, P. Nilsson, M. Larhed, *Green Chem.* **2006**, *8*, 338.

especie de hidruro de paladio. La última etapa es la regeneración de la especie activa de Pd^0 mediante eliminación reductora de ácido HX , que es atrapado por la base.

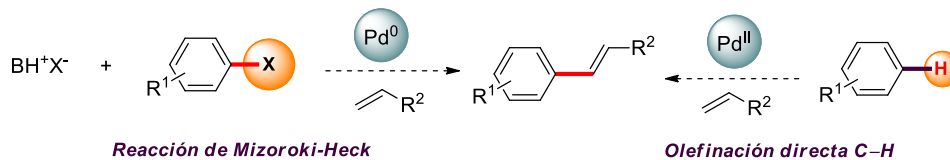


Esquema 1.2

1.3 Olefinación directa de enlaces C-H: reacción de Fujiwara-Moritani

A pesar de su extraordinaria versatilidad, la reacción de Heck presenta una importante limitación: requiere la preactivación del sustrato orgánico en forma de derivado halogenado (o triflato). La formación de estas especies funcionalizadas implica generalmente, a su vez, varias etapas de síntesis y puede suponer una gran dificultad en el contexto de la síntesis total de moléculas complejas. Por otra parte, es necesario el empleo de cantidades estequiométricas de una base para regenerar la especie de Pd^0 catalíticamente activa, lo que conduce a la formación estequiométrica de sales de haluro como subproducto.

Estos inconvenientes han motivado el desarrollo de alternativas a la reacción de Heck que minimicen la generación de residuos. En este sentido, el empleo de sustratos de partida que no requieran una activación previa, es decir, *la funcionalización directa de enlaces C-H*, tendría un extraordinario interés y reduciría considerablemente el impacto ambiental dada su mayor economía de átomos (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

La funcionalización directa de enlaces C-H constituye un importante desafío en síntesis orgánica ya que implica superar la escasa reactividad intrínseca de este tipo de enlaces que poseen valores de pK_a (superiores a 35) y energías de disociación (375-450 Kcal/mol) muy elevados, además de no poseer ni orbitales HOMO de baja energía ni orbitales LUMO de alta energía. Sin embargo, el empleo de metales de transición ha proporcionado una herramienta muy eficaz para solucionar este problema de reactividad. Así, la catálisis metálica hace posible convertir enlaces C-H en especies más reactivas C-M que pueden transformarse en nuevos grupos funcionales bajo condiciones suaves de reacción. Este proceso recibe el nombre de **funcionalización directa o funcionalización C-H** (Esquema 1.4).²¹

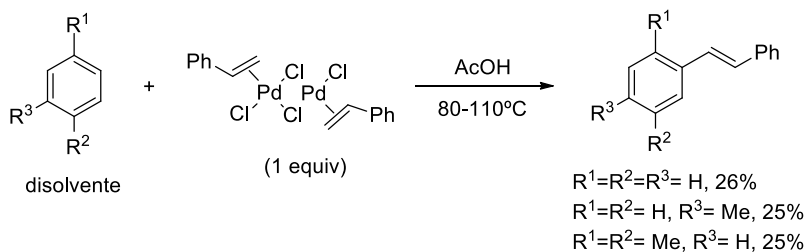


Esquema 1.4

En 1967, Y. Fujiwara e I. Moritani describieron que cuando se calentaba el complejo dimérico preformado entre el estireno y cloruro de paladio(II) en benceno, tolueno o *p*-xileno, en presencia de AcOH, se obtenían con bajos rendimientos los correspondientes productos de arilación del estireno a través de una reacción de tipo Heck, es decir, *trans*-estilbeno, *trans*-4-metilestilbeno o *trans*-2,5-dimetilestilbeno (Esquema 1.5).²²

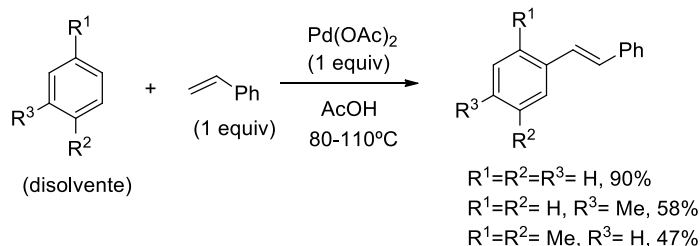
²¹ Para revisiones bibliográficas sobre funcionalización C-H, véase: a) R. Giri, B. F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J. -Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147; d) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11212; e) C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; f) O. Daugulis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 57; g) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215; i) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780; j) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5068; k) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315; l) J. Le Bras, J. Muzart *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.

²² a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 4819.



Esquema 1.5

Posteriormente se descubrió que la arilación de estireno tenía lugar de forma más eficaz en presencia de cantidad estequiométrica de $Pd(OAc)_2$ en lugar del complejo $PdCl_2$ -estireno.²³ Concretamente, cuando se calentaron a reflujo de benceno/ $AcOH$ cantidades equimolares de estireno y acetato de paladio se obtuvo *trans*-estilbeno con un 90% de rendimiento. El empleo de tolueno o *p*-xileno condujo a los correspondientes *trans*-estilbenos con rendimientos más moderados (58 y 47%, respectivamente, Esquema 1.6).



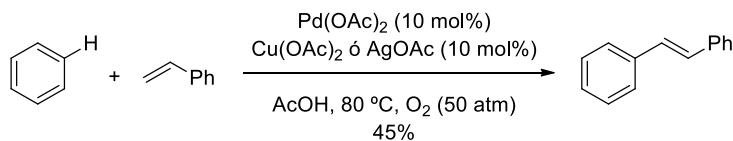
Esquema 1.6

El mismo grupoinvestigador desarrolló una variante catalítica [10 mol% de $Pd(OAc)_2$] de esta reacción empleando cantidades subestequiométricas (10 mol%) de $Cu(OAc)_2$ o $AgOAc$, en combinación con O_2 como oxidante terminal.²⁴ Por ejemplo, el estireno reaccionó con benceno (empleado como disolvente) en presencia de $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$ (10 mol%) bajo 50 atmósferas de O_2 para dar *trans*-estilbeno con un 45% de rendimiento (Esquema 1.7).

²³ Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 633.

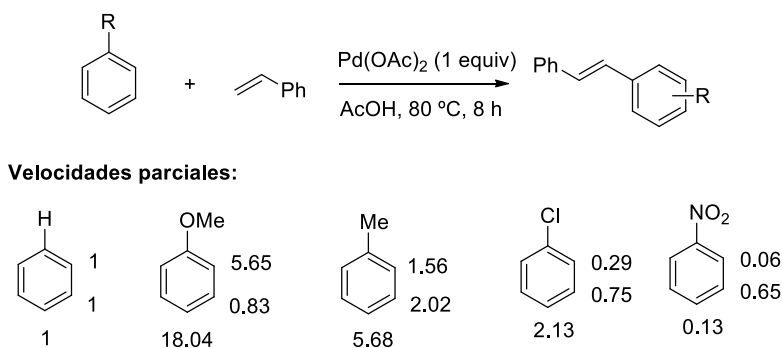
²⁴ a) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166;

b) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3863.

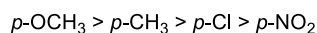


Esquema 1.7

Para conocer el efecto director de los sustituyentes en esta reacción se llevaron a cabo estudios cinéticos con compuestos aromáticos diferentemente sustituidos (Esquema 1.8).²⁵ Grupos fuertemente dadores de electrones, como por ejemplo un grupo OMe, dirigen la sustitución a *orto* y *para*, mientras que grupos fuertemente atractores de electrones como un grupo NO₂ dirigen la sustitución a la posición *meta*. Grupos menos activantes o desactivantes como el metilo o el cloro, proporcionaron mezclas de regioisómeros menos selectivas. Además se observó una fuerte influencia de la naturaleza electrónica del anillo aromático en la velocidad de reacción: los sustratos más ricos en electrones reaccionaban más rápidamente que los compuestos electrónicamente desactivados (Esquema 1.8).



Efecto sustituyente en la reactividad:

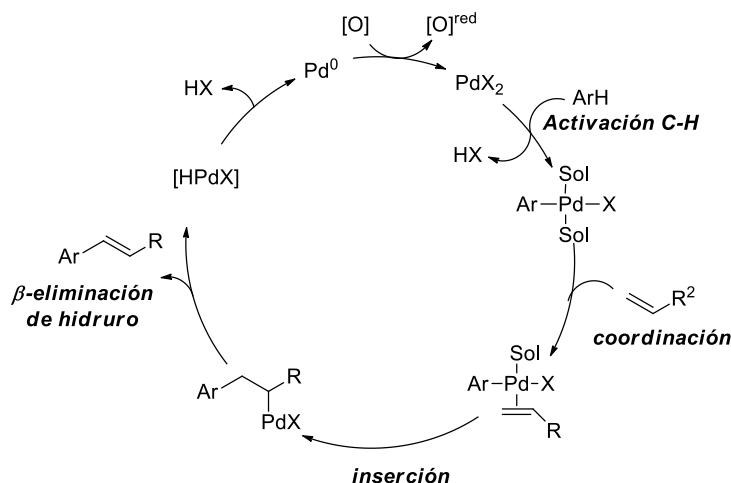


Esquema 1.8

Con estos resultados, el grupo de Fujiwara-Moritani propuso el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 1.9, que cuenta como etapa clave una paladación electrófila del compuesto aromático con la sal de paladio(II) altamente electrófila (via S_EAr) para generar una especie solvatada de arilpaladio(II). Dicha especie evoluciona por coordinación al alqueno, seguida de la inserción en el enlace Pd-C_{Ar}. El intermedio de carbopaladación sufre a continuación una rápida β-eliminación de hidruro conduciendo al producto de olefinación del areno junto con un hidruro de paladio(II), que descompone por eliminación

²⁵ Y. Fujiwara, I. Moritani, R. Asano, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4815.

reductora generando ácido acético (si $X = \text{OAc}$) y Pd^0 . Finalmente, el Pd^0 es oxidado a Pd^{II} , que se reincorpora al ciclo catalítico.



Esquema 1.9

Como se verá en los siguientes capítulos de la presente Tesis Doctoral, estos trabajos pioneros han desencadenado una intensa actividad investigadora en la reacción de olefinación directa de arenos, conocida como la *reacción de Fujiwara-Moritani* (o reacción de Heck deshidrogenativa).²¹

1.4 Grupos directores en reacciones de funcionalización C–H

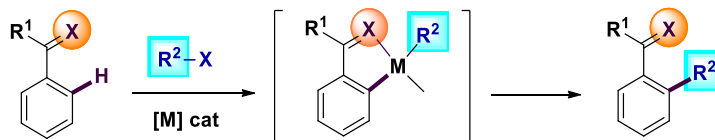
Aunque estos primeros ejemplos constituyen una importante demostración de que es posible la olefinación C–H en presencia de cantidades catalíticas de paladio, también ilustran dos grandes limitaciones de esta estrategia: escasa reactividad (generalmente se obtienen rendimientos bajos en presencia de un gran exceso de sustrato) y pobre regiocontrol.

Para solucionar estos problemas, la gran mayoría de las metodologías descritas se basan en el empleo de sustratos de partida con un grupo funcional capaz de coordinarse al metal

²¹ Para una revisión sobre la reacción de Fujiwara-Moritani, véase: a) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170; b) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; c) S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886; d) Y. Wu, J. Wang, F. Mao, F. Y. Kwong, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 26; e) L. Zhou, W. Lu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 634.

Capítulo 1: Introducción

(por ejemplo grupos carbonilo, iminas o heterociclos nitrogenados).²⁶ Esta pre-asociación del sustrato a la especie metálica reactiva permite convertir un proceso intermolecular en pseudointramolecular, lo que se traduce en una importante aceleración del mismo. Adicionalmente, el grupo director asiste en la carbometalación de un enlace C–H adyacente, proporcionando así una elevada regioselectividad (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

Sin embargo, muchas moléculas de interés no poseen tal grupo funcional, lo que compromete en gran medida las posibles aplicaciones sintéticas de estas metodologías. *En consecuencia, en la actualidad existe un gran interés por el desarrollo de grupos directores que, además de proporcionar una elevada reactividad y selectividad, sean fácilmente eliminables en los productos finales.*

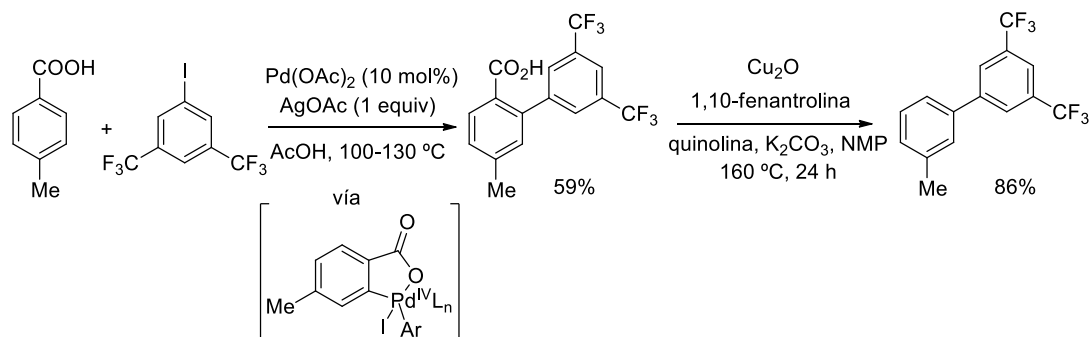
A continuación se ilustra el concepto de *reacciones de funcionalización C–H asistidas por grupos directores fácilmente eliminables* con algunos ejemplos bibliográficos destacados.

El grupo de Daugulis²⁷ ha utilizado el grupo carboxílico como director en la reacción de *orto*-arilación de ácidos benzoicos (Esquema 1.11). El acoplamiento con yoduros arílicos se logró empleando Pd(OAc)₂ como catalizador en ausencia de ligando y utilizando cantidades estequiométricas de acetato de plata como oxidante, presumiblemente a través de un ciclo catalítico Pd^{II}/Pd^{IV}. La reacción también tuvo lugar con cloroarenos, si bien en este caso fue necesario el uso de ligandos fosfina muy voluminosos. La eliminación del grupo director carboxilato se efectuó siguiendo el protocolo descrito por Goossen y col.,²⁸ que implica descarboxilación promovida por Cu₂O/quinolina en NMP.

²⁶ Para una revisión bibliográfica reciente en funcionalización C–H utilizando grupos directores, véase: a) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107; b) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936; c) C. Wang, Y. Huang, *Synlett.* **2013**, 24, 145; d) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2450.

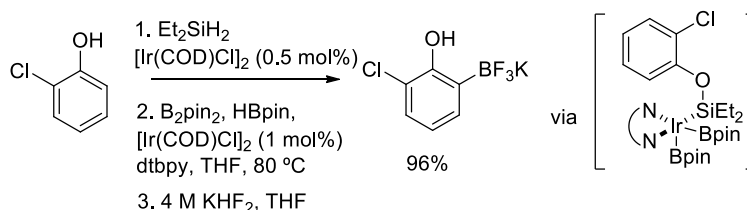
²⁷ H. A. Chiong, Q. -N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9879.

²⁸ Para una revisión bibliográfica, véase: L. Gloossen, N. Rodríguez, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5030.



Esquema 1.11

La función dietilhidrosililo ha sido empleada por Boebel y Hartwig²⁹ como grupo director en la *orto*-borilación de arenos, fenoles y *N*-alquilanilinas catalizada por Ir. La reacción tiene lugar con completo *orto*-regiocontrol en las condiciones mostradas en el Esquema 1.12. El mecanismo implica la formación de un enlace Ir–Si en lugar de la formación de un intermedio de tipo silaborano. La ruptura del grupo director sililado se efectúa fácilmente con una fuente de iones fluoruro.

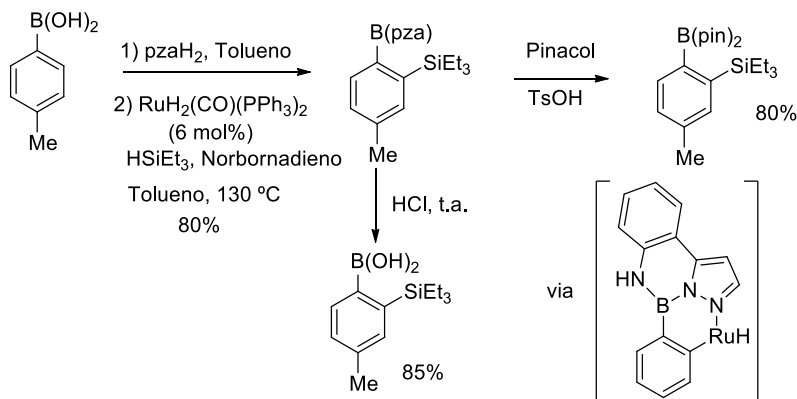


Esquema 1.12

Los grupos directores basados en un átomo de nitrógeno coordinante son de uso muy común en reacciones de funcionalización C–H. Por ejemplo, el grupo 2-pirazol-5-ilanilina (pzaH₂) ha sido utilizado por el grupo de Suginome³⁰ como un grupo fácilmente introducible y eliminable para la *orto*-funcionalización C–H de compuestos aromáticos (Esquema 1.13). Así, la *orto*-sililación de ácidos arilborónicos con trietilsilano catalizada por rutenio transcurre con buenos rendimientos y completo regiocontrol. La reacción es aplicable a sistemas aromáticos con sustituyentes dadores o atractores de electrones. El grupo director se introduce por condensación del ácido borónico con la 2-pirazol-5-ilanilina, y puede eliminarse de los productos finales fácilmente en condiciones ácidas.

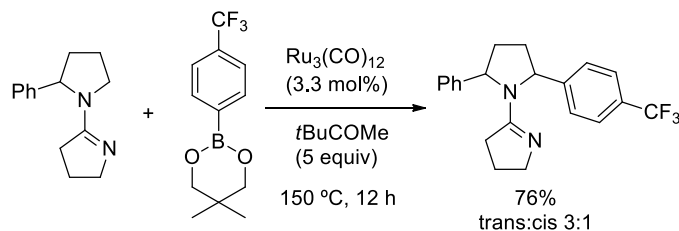
²⁹ T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534.

³⁰ H. Ihara, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502.



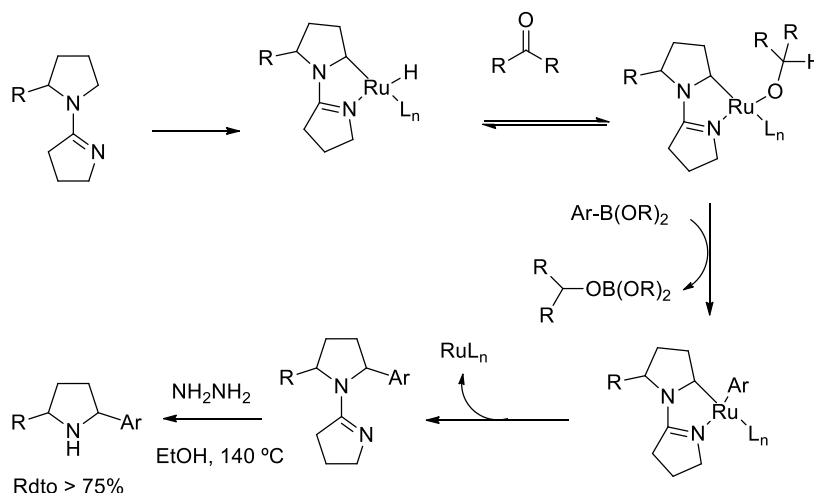
Esquema 1.13

En 2006 Sames y col. describieron la *orto*-arilación catalizada por rutenio de pirrolidinas 2-sustituidas con ésteres borónicos usando un grupo director amidina (Esquema 1.14). Dicho grupo facilita la inserción del metal en el enlace Csp^3-H , generando un hidruro de rutenio que es transformado en el correspondiente complejo metal-arilo a través de un intermedio metal-alcóxido. El nuevo enlace C–C se forma por eliminación reductora regenerándose el catalizador de rutenio (Esquema 1.15).³¹ La reacción transcurre con buenos rendimientos y diastereoselectividades, pudiendo utilizarse una gran variedad de aril y heteroaril boronatos. La eliminación de la función amidina es posible, aunque bajo condiciones relativamente enérgicas.



Esquema 1.14

³¹ S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220.



Esquema 1.15

La unidad metal-coordinante 2-piridilo ha sido ampliamente utilizada como grupo director en reacciones catalizadas por metales de transición.³² Por ejemplo, el grupo dimetil(2-piridil)sililo ha sido popularizado por el grupo de Yoshida, que lo ha utilizado extensamente en un buen número de transformaciones.³³

Chatani y col. han empleado el grupo *N*-(2-piridil)metilo como grupo director en procesos de funcionalización C–H como la cicloadición oxidativa de amidas aromáticas con alquinos catalizada por níquel (Esquema 1.16).³⁴ Esta reacción representa el primer ejemplo de *orto*-funcionalización directa de sistemas aromáticos empleando catálisis por complejos de níquel. Este mismo concepto se ha extendido a la carbonilación de enlaces C(sp³)–H no activados de amidas alifáticas, en este caso empleando Ru₃(CO)₁₂ como

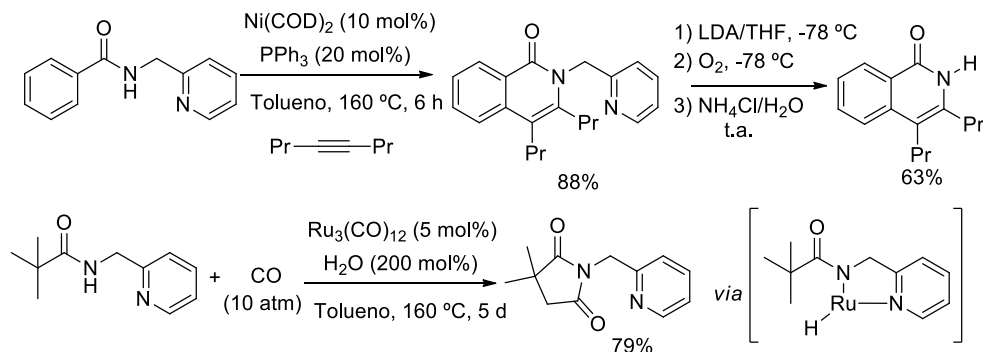
³² Para ejemplos sobre el empleo de grupos 2-piridilo en reacciones catalizadas por metales de transición, véase: a) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7599; b) H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2519; c) S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5565; d) P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4219; e) J. -N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2315; f) P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernández-Ibáñez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 47; g) G. Broggini, E. M. Beccalli, A. Fasana, S. Gazzola, *J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1730; h) A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9797; i) Z. -J. Du, L. -X. Gao, Y. -J. Lin, F. -S. Han, *ChemCatChem*, **2014**, 6, 123; j) L. Bo, L. B. Liua, B. -F. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5093.

³³ Para una revisión bibliográfica, véase: a) K. Itami, K. Mitsudo, T. Nokami, T. Kamei, T. Koike, J.-I. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 105; b) T. Kamei, K. Itami, J. -I. Yoshida, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1824; c) K. Itami, Y. Ohashi, J. -I. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2778.

³⁴ H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14952.

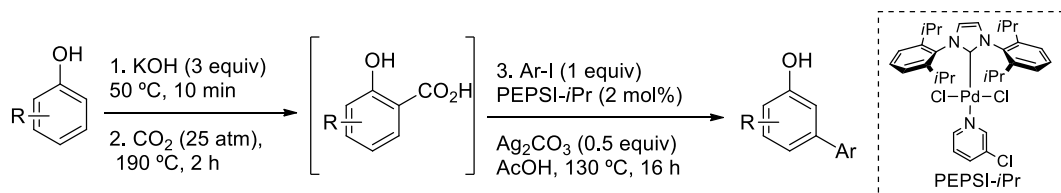
Capítulo 1: Introducción

catalizador.³⁵ La activación tiene lugar selectivamente sobre grupos metilo frente a metilenos y tolera una variedad de grupos funcionales. En ambos casos, la presencia de la unidad de 2-piridilmetilamino es crucial para que la reacción tenga lugar, coordinándose al metal a través de los nitrógenos de la función amida y piridínico. La eliminación del grupo director se logró por tratamiento con LDA y posterior burbujeo de O₂, seguido de hidrólisis para dar la isoquinolona-NH.



Esquema 1.16

Más recientemente, el grupo de Larrosa ha descrito la reacción de *meta*-arilación C–H catalizada por Pd de fenoles con yoduros arílicos utilizando una elegante estrategia por la que introducen en primer lugar un grupo ácido carboxílico en la posición *orto* al grupo OH (25 atm de CO₂, 190 °C, 2h) que actúa como grupo *orto*-director temporal en la etapa de arilación C–H y posteriormente se llevan a cabo las reacciones de arilación y descarboxilación (Esquema 1.17).³⁶



Esquema 1.17

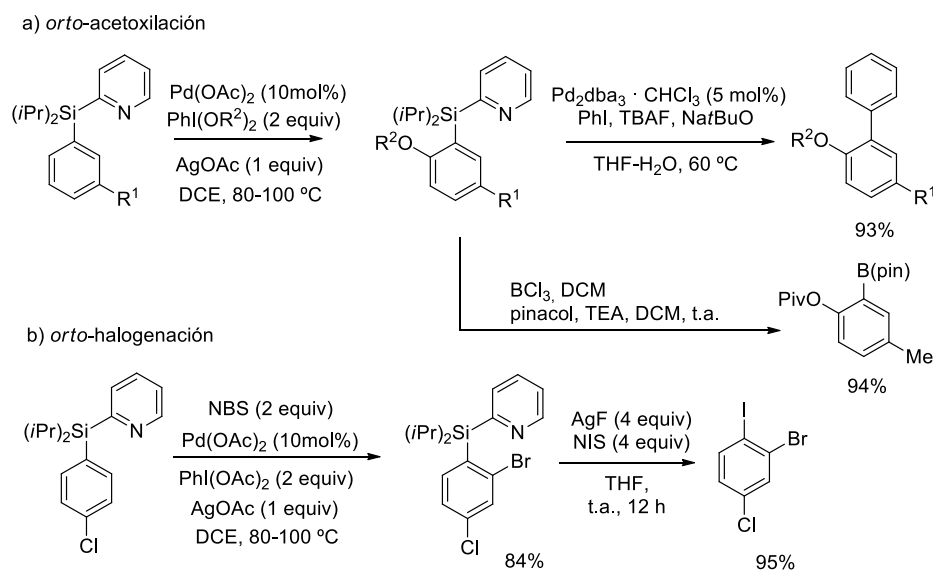
Más aún, el empleo de grupos directores que además de ser fácilmente eliminables sean químicamente flexibles, permitiendo la derivatización posterior del producto de funcionalización C–H en compuestos con un grado superior de complejidad estructural

³⁵ N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8070.

³⁶ J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109.

y/o diversidad funcional presenta un valor añadido en este tipo de transformaciones y está siendo intensamente investigado.

Un ejemplo que ilustra este concepto es el descrito por el grupo de Gevorgyan en el año 2010. Los autores describen la reacción de *orto*-acetoxilación³⁷ y *orto*-halogenación³⁸ de arenos catalizada por Pd^{II} utilizando el grupo diisopropil(2-piridil)sililo como grupo director. La reacción con 2 equivalentes de PhI(OR)₂ (R = Ac o Piv), en combinación con 1 equivalente de AgOAc como sistema oxidante, proporciona una variedad de compuestos aromáticos acetoxilados y pivaloxilados con buenos rendimientos (Esquema 1.18a). Por otro lado, la combinación de PhI(OAc)₂ (1.5 equiv) con 2 equivalentes de NXS (X = Cl, Br, I) conduce a los productos de mono-*orto*-halogenación con excelentes niveles de reactividad y de selectividad (Esquema 1.18b). El grupo 2-piridilsililo se puede eliminar fácilmente mediante tratamiento con AgF o, lo que es más importante, puede transformarse en grupos funcionales con alto valor sintético tales como yoduro o boronato, además de poder ser utilizado en reacciones de acoplamiento de tipo Hiyama-Denmark con yodoarenos, permitiendo el acceso a derivados biarílicos funcionalizados.



Esquema 1.18

³⁷ N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8270.

³⁸ A. S. Dudnik, N. Chernyak, C. Huang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8729.

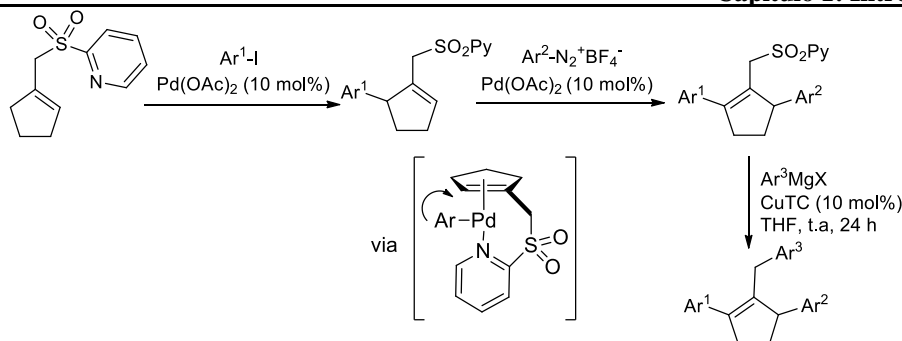
1.5 Antecedentes de nuestro grupo de investigación

En el año 2004 nuestro grupo comenzó a explorar el potencial que presenta el empleo de una unidad heteroarilsulfonilo [especialmente el grupo (2-piridil)sulfonilo] como grupo director coordinante en reacciones catalizadas por metales de transición. Se ha encontrado que la reactividad que confiere dicho grupo a sulfonas insaturadas y *N*-sulfonil iminas es drásticamente superior a la observada con los habituales grupos tosilo o fenilsulfonilo. Esta estrategia posee un efecto dual: el grupo heteroarilsulfonilo produce un incremento de la reactividad y estereoselectividad del proceso debido a la preasociación del catalizador metálico al heteroátomo coordinante (nitrógeno piridínico), y puede ser eliminado fácilmente mediante una simple reacción de desulfonilación, funcionando así como un *grupo activante temporal*.

Un ejemplo relevante de reacción controlada por el grupo 2-piridilsulfonilo es la multiarilación de sulfonas alílicas mediante secuencias de reacción de Heck/sustitución alílica catalizada por cobre.^{39,40} Como se muestra en el Esquema 1.19, dichos sistemas constituyen una plataforma excelente para la construcción regiocontrolada de moléculas poliariladas con un elevado grado de complejidad estructural y estéricamente congestionadas. La quelación del metal con el nitrógeno piridínico parece jugar un papel crítico, como lo demuestra el hecho de que los correspondientes fenilsulfonil- o tosil-derivados son escasamente reactivos o inertes, incluso bajo condiciones más severas de reacción. La eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo mediante sustitución alílica catalizada por cobre con reactivos de Grignard permite la creación de tres enlaces C–C con formación regiocontrolada de cicloalquenos polisustituídos con gran congestión estérica.

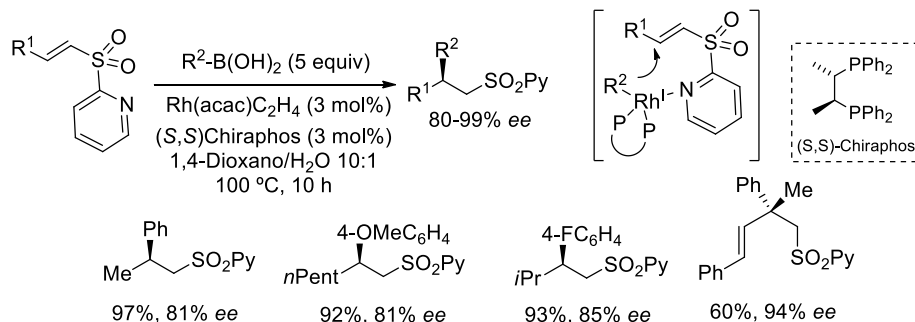
³⁹ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651.

⁴⁰ Para la arilación de Heck de 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil sulfonas α,β -insaturadas véase: a) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1219; b) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511; c) I. Alonso, M. Alcamí, P. Mauleón J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4576. Para la apertura *anti* de *N*-(2-piridil)sulfonil azabenzonorbornadienos con cupratos, véase: d) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2005**, 7, 219; e) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Synthesis*. **2006**, 1205.



Esquema 1.19

Por otra parte, la combinación del grupo (2-piridil)sulfonilo con un catalizador organometálico quiral ha permitido el desarrollo de procesos novedosos de catálisis asimétrica. Así, nuestro grupo ha descrito el primer procedimiento catalítico para la adición conjugada de nucleófilos carbonados a sulfonas α,β -insaturadas.⁴¹ El uso combinado del grupo (2-piridil)sulfonilo como auxiliar coordinante y el (*S,S*)-Chiraphos como ligando quiral permitió llevar a cabo la adición conjugada de ácidos borónicos a vinil sulfonas catalizado por Rh (3 mol%) con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos (76-92% *ee*, Esquema 1.20). El método es aplicable a sustratos tanto de configuración *E* como *Z* y admite una amplia variedad de sustituyentes en la posición β de la sulfona, así como en el ácido borónico. La eliminación del grupo sulfonilo mediante una reacción de olefinación de tipo Julia-Kocienski abre una nueva vía de acceso a alquenos sustituidos en la posición alílica. Esta metodología se ha extendido a la construcción de centros estereogénicos cuaternarios mediante adición enantioselectiva de ácidos borónicos a (2-piridil)sulfonas α,β -insaturadas- β,β -disustituidas (88-99% *ee*).⁴²



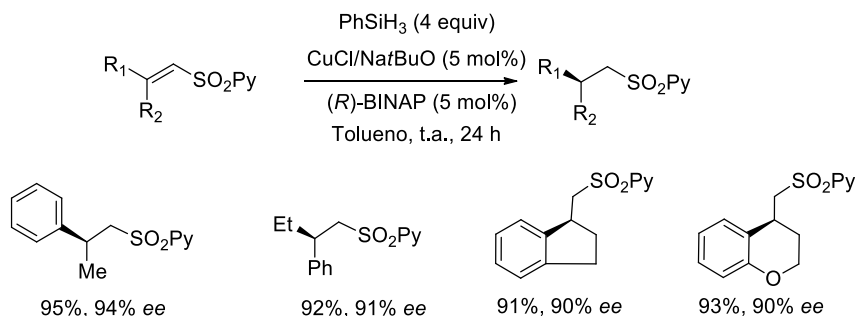
Esquema 1.20

⁴¹ a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195; b) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924.

⁴² P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

Capítulo 1: Introducción

Otra importante reacción que rivaliza con la adición conjugada catalítica asimétrica es la reducción conjugada enantioselectiva catalizada por cobre de sistemas aceptores de Michael β,β -disustituídos.⁴³ Nuestro grupo investigador ha sido pionero en incorporar las vinil sulfonas al arsenal de sistemas α,β -insaturados (ésteres, cetonas, enamidas, nitrilos y nitroderivados) que experimentan esta reacción.⁴⁴ Nuevamente el empleo del grupo (2-piridil)sulfonilo permitió vencer el menor carácter aceptor de Michael de las vinil sulfonas en comparación con los compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 1.21). En presencia de $\text{CuCl}/\text{Na}t\text{BuO}/\text{BINAP}$ como sistema catalítico (5 mol%) y PhSiH_3 como fuente de hidruro se efectuó la reducción de una amplia variedad de sulfonas β -alquil- β -aril-sustituídas y β,β -dialquil-sustituídas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (ambos valores habitualmente por encima del 90%).



Esquema 1.21

Este concepto se ha extendido a reacciones de *N*-(heteroaril)sulfonil iminas coordinantes. Estos nuevos electrófilos han demostrado ser extremadamente reactivos en comparación con las tradicionales *N*-tosil iminas.⁴⁵ Un ejemplo de esta estrategia ha sido el desarrollo del primer método general de alquilación directa de iminas con haluros de alquilzinc.^{46,47}

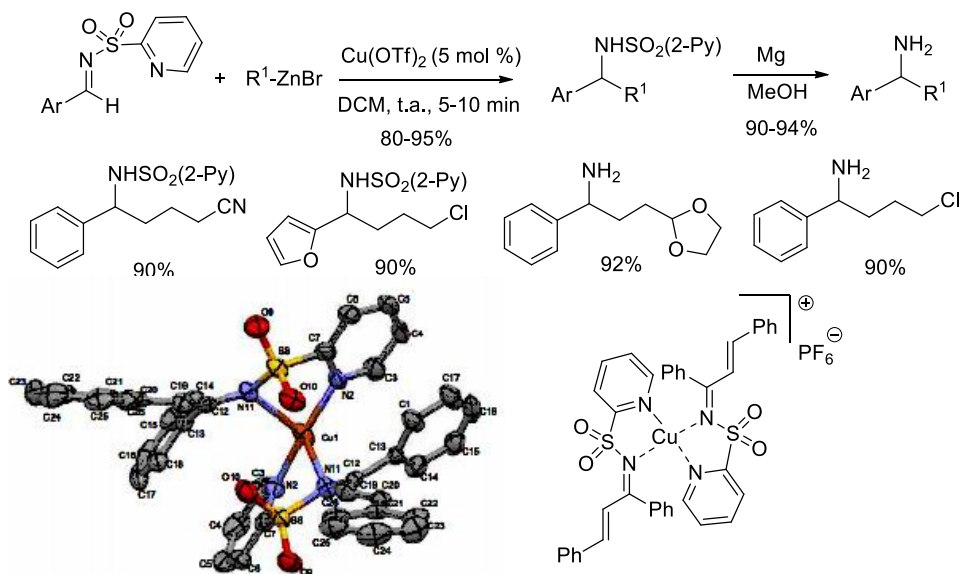
⁴³ Para el primer precedente de esta metodología sobre ésteres α,β -insaturados, véase: a) D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473. Para una revisión bibliográfica: b) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.

⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498.

⁴⁵ Nuestro grupo de investigación desarrolló un método muy general de síntesis de diaril aminas y alquil aril aminas basado en la reacción de Friedel-Crafts de *N*-(2-piridil)sulfonil iminas catalizada por especies de Cu^{II} -BINAP: J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629.

⁴⁶ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257.

En presencia de una cantidad catalítica de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1-5 mol%) se ha llevado a cabo la adición de una gran variedad de reactivos de bromoalquilzinc funcionalizados a *N*-(2-piridil)sulfonyl aril- y heteroaril iminas (Esquema 1.22). El carácter *N,N*-bidentado de las 2-piridilsulfonyl iminas se demostró inequívocamente mediante difracción de rayos X de un complejo de Cu^{I} de la 2-piridilsulfonyl imina de la chalcona, lo que explica la inusual reactividad exhibida por este tipo de iminas, en comparación con las habituales *N*-tosil iminas. La desprotección del grupo sulfonamida se llevó a cabo en condiciones reductoras muy suaves, compatibles con grupos funcionales sensibles.



Esquema 1.22

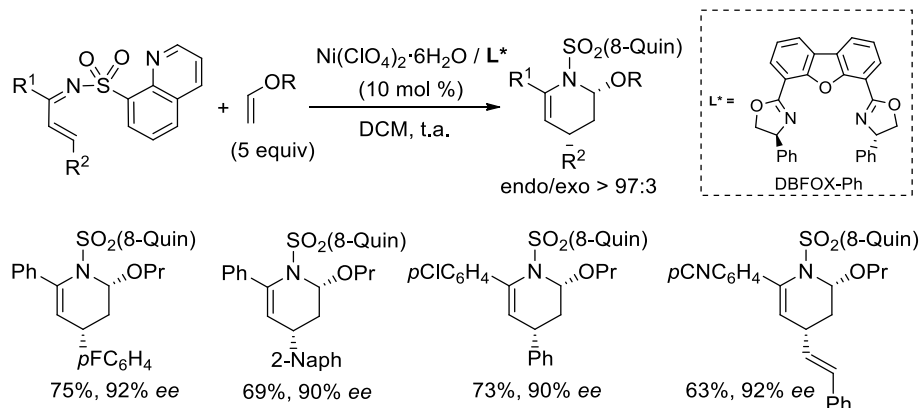
La elevada reactividad que confiere el grupo *N*-(8-quinolil)sulfonyl ha hecho posible el desarrollo del primer ejemplo de reacción de Diels-Alder de demanda inversa de 1-azadienos con olefinas ricas en electrones catalizado por ácidos de Lewis quirales.⁴⁸ Hasta la fecha esta reacción requería condiciones muy enérgicas (elevadas temperaturas o alta presión) debido a la escasa reactividad de los 1-azadienos, lo que ha dificultado el

⁴⁷ Nuestro grupo también ha descrito la adición conjugada asimétrica catalizada por cobre de reactivos de dialquilzinc a cetiminas α,β -insaturadas (80-90% rdto, 70-80% *ee*): J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, 68, 8120.

⁴⁸ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9257.

Capítulo 1: Introducción

desarrollo de versiones asimétricas.⁴⁹ Entre los numerosos catalizadores quirales estudiados, la combinación $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /DBFOX-Ph (10 mol%) ha proporcionado los mejores resultados, obteniéndose las correspondientes tetrahidropiridinas con buenos rendimientos, excelentes *endo*-selectividades y elevados excesos enantioméricos (típicamente 80-91% *ee*, Esquema 1.23).



Esquema 1.23

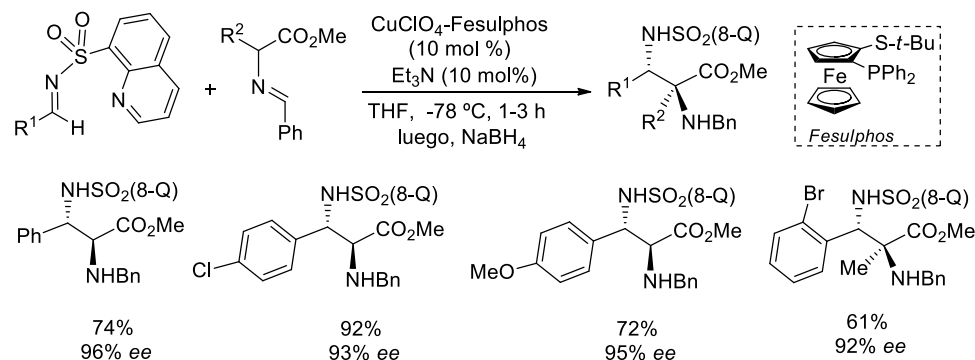
La reacción de *N*-(8-quinolil)sulfonyl aldiminas con iminas derivadas de glicinato catalizada por complejos de Cu^{I} -Fesulphos (10 mol%) en presencia de cantidades catalíticas de Et_3N (10 mol%) ha proporcionado un método muy eficaz de síntesis de α,β -diaminoácidos ortogonalmente protegidos (Esquema 1.24).⁵⁰ Este tipo de aminoácidos presentan un gran interés en Química Médica y se encuentran presentes en el esqueleto fundamental de productos naturales.⁵¹ El método permite la construcción de derivados con un centro estereogénico tetrasustituido en el C_α , utilizando como pronucleófilos derivados de alanina. La reacción es compatible con una amplia variedad de aril- y heteroaril aldiminas, proporcionando elevados niveles de *anti*-diastereocontrol e inducción asimétrica (típicamente por encima de 90%), incluyendo la imina del 3-

⁴⁹ La presencia de un grupo éster en la posición 4 del 1-azadieno ha permitido el desarrollo de una variante asimétrica de este proceso empleando auxiliares quirales: R. C. Clark, S. S. Pfeiffer, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2587.

⁵⁰ J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150.

⁵¹ a) A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167; b) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; c) R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1940.

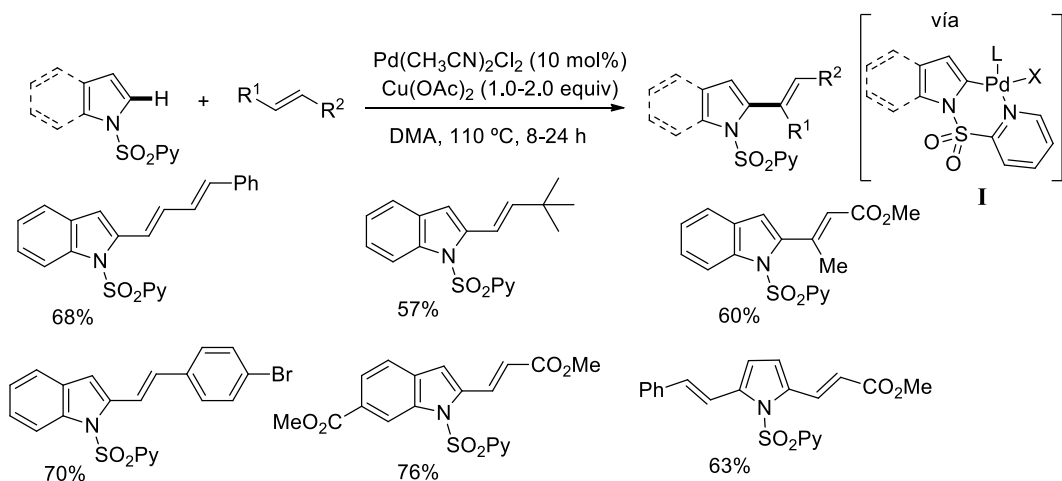
piridinocarboxaldehído que presenta un centro básico. La desprotección de los dos grupos amino puede realizarse de forma secuencial en condiciones suaves.



Esquema 1.24

Más recientemente, nuestro grupo ha demostrado que este efecto activante del grupo SO_2Py (y grupos de azufre relacionados) puede ser aplicado igualmente a procesos de funcionalización C–H catalizados por Pd o Cu. Este concepto se investigó inicialmente en la reacción de alquienilación regioselectiva en C2 de *N*-(2-piridil)sulfonil indoles y pirroles catalizada por Pd^{II} .⁵² La capacidad coordinante del grupo SO_2Py resultó crucial para inducir la funcionalización C–H con completo regiocontrol en la posición menos reactiva del indol, muy probablemente mediante la formación del paladaciclo intermedio **I** (Esquema 1.25). De hecho, el derivado de indol protegido con un grupo *N*-Ts proporcionó una conversión inferior al 20% en las mismas condiciones, mientras que una conversión igualmente baja y una pobre regioselectividad se observó al emplear el grupo 3-piridil sulfonilo como protector, haciendo poco probable que los elevados niveles de reactividad y regioselectividad sean debidos meramente a efectos electrónicos. Además de los típicos alquenos mono-sustituidos pobres en electrones, también olefinas no activadas e incluso alquenos 1,2-disustituidos y 1,3-dienos participaron eficazmente en la reacción, algo poco común en este tipo de procesos. Este método fue aplicable igualmente a la funcionalización de pirroles, permitiendo incluso la introducción secuencial de dos olefinas diferentes en las posiciones C2 y C5 del sistema de pirrol.

⁵² A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6511; b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9676.



Esquema 1.25

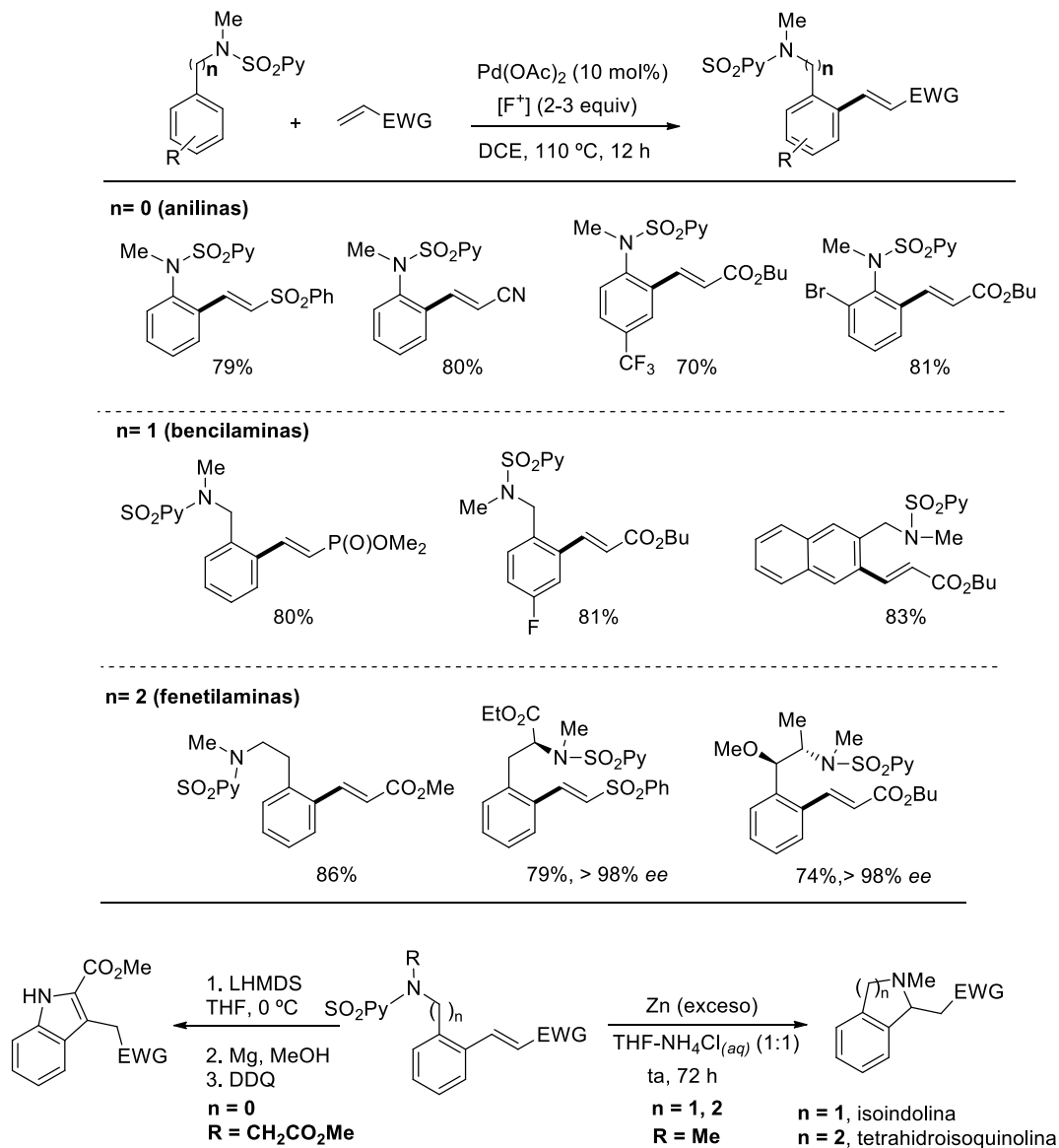
Nuestro grupo ha demostrado que esta capacidad directora del grupo SO₂Py en la reacción de alquienilación C–H catalizada por paladio no se limita a sustratos heteroaromáticos ricos en electrones como indoles, pirroles o carbazoles.⁵³ En 2011 esta estrategia se extendió a la *orto*-funcionalización de derivados de anilina, bencilamina, fenetilamina y γ -arilpropilamina, mostrando así un grado de flexibilidad estructural completamente inusual.⁵⁴ Otro de los aspectos más destacables del método es la elevada actividad catalítica mostrada con sustratos especialmente difíciles de funcionalizar como los portadores de grupos fuertemente atractores de electrones o los *orto*-sustituídos. Por otra parte, la *N*-desprotección de los productos resultantes en condiciones suaves, compatibles con la presencia de olefinas conjugadas, permitió la construcción de una variedad de esqueletos bicíclicos nitrogenados de interés en Química Médica tales como indoles, isoindoles, o tetrahidroisoquinolinas. Así mismo, moléculas altamente funcionalizadas como los derivados de fenilalanina y norefedrina son igualmente compatibles,⁵⁵ sin observarse pérdida de la pureza enantiomérica de los sustratos de

⁵³ Para la aplicación de esta estrategia a la olefinación C–H de carbazoles, véase: B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2110.

⁵⁴ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927.

⁵⁵ A. García-Rubia, E. Laga, C. Cativiela, E. P. Urriolabeitia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3321.

partida, ilustrando así la elevada tolerancia funcional y estructural del método (Esquema 1.26).

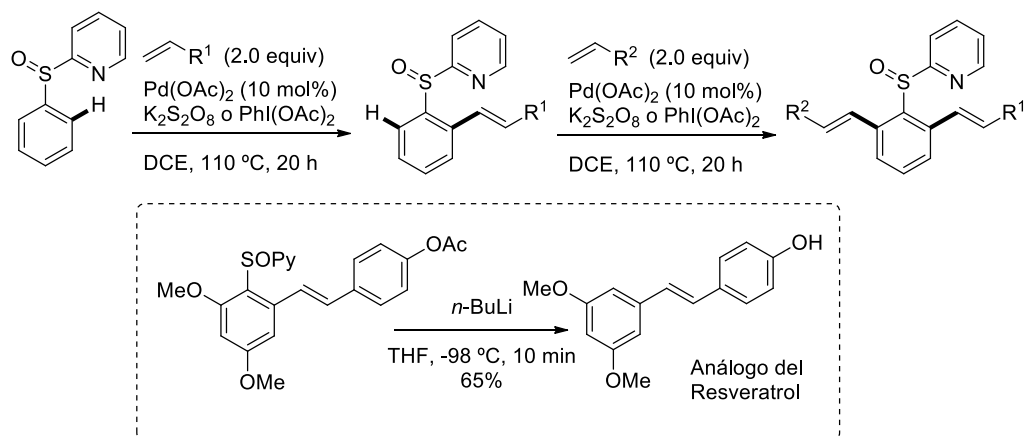


Esquema 1.26

Es interesante destacar que esta estrategia no es solo eficaz en la funcionalización de compuestos nitrogenados portadores de un grupo *N*-SO₂Py. Por ejemplo, nuestro grupo describió en 2011 un método muy práctico para la *orto*-alquenilación de compuestos

Capítulo 1: Introducción

aromáticos asistida por el grupo 2-piridilsulfóxido, poniendo igualmente de manifiesto que esta aproximación no está restringida al grupo 2-piridilsulfonilo (Esquema 1.27).⁵⁶ Esta metodología resultó compatible con alquenos deficientes de electrones y también con olefinas menos activadas de tipo estireno, proporcionando acceso a productos de mono-olefinación y también de di-*orto*-olefinación con dos olefinas diferentes como resultado de una doble alquencilación secuencial. El grupo 2-piridilsulfóxido puede eliminarse fácilmente de los productos finales o bien transformarse en otras funciones como un grupo tiol. La utilidad práctica de esta secuencia se ha ilustrado con una síntesis formal del resveratrol, producto natural de la familia de las fitoalexinas con importante actividad biológica incluyendo propiedades anticancerosas. Este método se ha extendido a la *orto*-metilación y *orto*-arilación de aril 2-piridil sulfóxidos empleando reactivos de organoboro.⁵⁷



Esquema 1.27

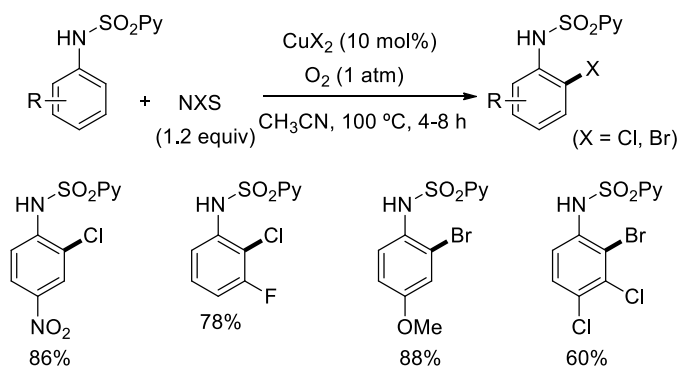
Por último, también este concepto se ha aplicado a procesos catalizados por metales de transición distintos del paladio. En concreto, los metales de la primera serie de transición resultan especialmente atractivos debido a que son mucho más baratos, más abundantes y presentan una mayor tolerancia biológica.⁵⁸ Por este motivo, el empleo de este tipo de

⁵⁶ A. García Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

⁵⁷ J. A. Romero-Revilla, A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9525.

⁵⁸ Adicionalmente, el uso de este tipo de metales permite el descubrimiento de nuevos modos de activación mecanísticamente distintos que permiten el acceso a nuevos tipos de reactividad y patrones de sustitución en los productos finales.

metales de transición en reacciones de funcionalización C–H ha atraído una elevada actividad investigadora en los últimos años.⁵⁹ Nuestro grupo ha demostrado recientemente que el efecto activante del grupo SO₂Py es igualmente compatible con la funcionalización C–H catalizada por cobre. Así, se ha desarrollado un procedimiento eficaz catalizado por cobre para la *orto*-halogenación de derivados de anilina.⁶⁰ Este método proporciona regioselectividades complementarias a las observadas en la halogenación clásica (Esquema 1.28). La reacción demostró ser muy general para cloración (con NCS) o bromación (empleando NBS), con una elevada selectividad en la mono-sustitución y una gran tolerancia funcional.



Esquema 1.28

1.6. Planteamiento de la Tesis Doctoral

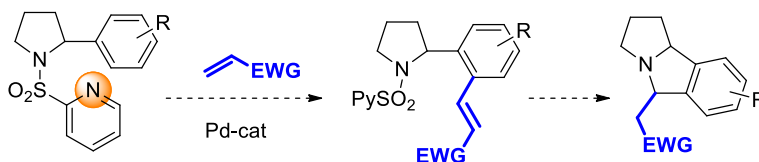
La reacción de Fujiwara-Moritani está recibiendo un gran interés en los últimos años como método muy directo y eficaz para la introducción de complejidad estructural en diferentes compuestos orgánicos a partir de precursores no activados. Sin embargo, esta reacción aún presenta limitaciones, lo que compromete su aplicabilidad sintética. Por ejemplo, un importante desafío en este área implica el desarrollo de grupos directores que no sólo sean eficaces en moléculas funcionalizadas y con cierto grado de complejidad estructural, sino que además sean químicamente versátiles, de forma que permitan una fácil transformación de los productos resultantes en arquitecturas moleculares de interés.

⁵⁹ Para una revisión de reacciones de funcionalización C–H catalizadas por cobre, véase: X. -X. Guo, D. -W. Gu, Z. Wu, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.

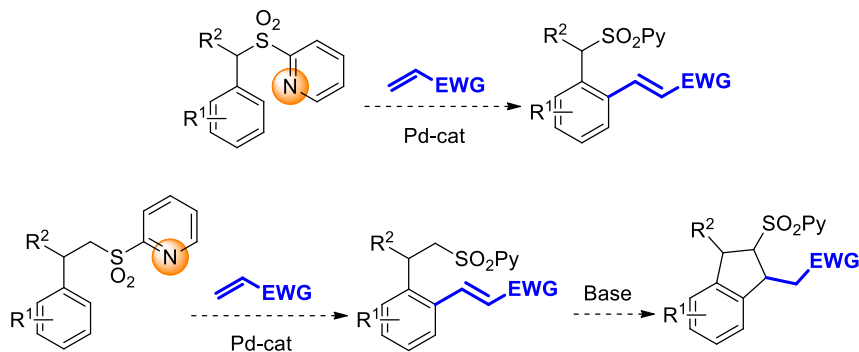
⁶⁰ B. Urones, A. M. Martínez, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 11044. Para una metodología relacionada de *orto*-aminación catalizada por cobre, véase: A. M. Martínez, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2801.

Capítulo 1: Introducción

Teniendo en cuenta nuestro interés en explotar la eficiencia y la versatilidad química de funciones de azufre portadoras de una unidad heteroaromática como grupos directores en procesos de funcionalización C–H, nos planteamos en la presente Tesis Doctoral combinar ambos aspectos y evaluar su aplicación en la generación de una mayor complejidad estructural. En concreto, pensamos que sería muy interesante extender la reacción de *orto*-olefinación de compuestos nitrogenados a 2-*aril* pirrolidinas, que deberían permitir la construcción de derivados de benzopirrolizidina. Esta investigación se recoge en el capítulo 2 del presente manuscrito.



Por otro lado, el capítulo 3 recoge el estudio del empleo de 2-piridil sulfonas como grupo director en reacciones de funcionalización C–H, con un énfasis especial en la *orto*-olefinación de sulfonas aromáticas, ya que en este caso los productos de olefinación podrían permitir la generación de derivados de indano funcionalizados. En este sentido, es importante destacar que el empleo de sulfonas como grupo coordinante en procesos de activación C–H no se encontraba documentada al inicio de esta Tesis Doctoral.



CAPÍTULO 2:

REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE 2-ARILPIRROLIDINAS

2. Reacción de olefinación de 2-arilpirrolidinas

2.1. Importancia de las 2-arilpirrolidinas y benzopirrolizidinas

Los compuestos aza-heterocíclicos se consideran estructuras privilegiadas en Química Médica ya que pueden establecer interacciones con las dianas terapéuticas bien como aceptores de hidrógeno o como dadores de hidrógeno. Dentro de esta gran familia de compuestos, las 2-arilpirrolidinas poseen un gran interés al tratarse de una unidad estructural presente en una gran variedad de productos naturales y compuestos con actividad biológica. En la Figura 2.1 se muestran diferentes compuestos basados en esta agrupación. Por ejemplo, los alcaloides (*S*)-nicotina, responsable de la adicción al tabaco, o (-)-codonopsinina, utilizado como antibiótico y en el tratamiento de la hipertensión, son estructuras sencillas con esqueleto de 2-aril o 2-heteroarilpirrolidina funcionalizado. Igualmente, existen estructuras más complejas que contienen esta unidad estructural, como por ejemplo el denominado daclatasvir, utilizado en el tratamiento de la hepatitis C.⁶¹

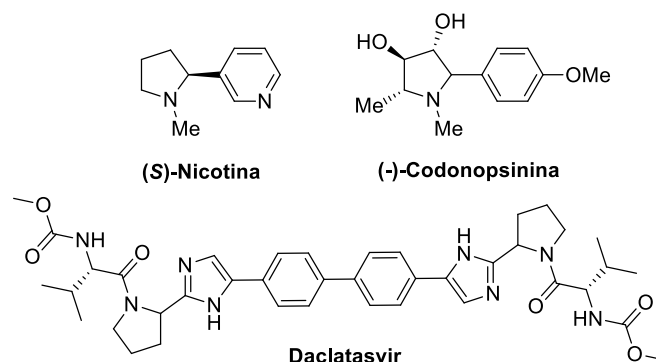


Figura 2.1: Compuestos orgánicos de interés basados en 2-aril pirrolidinas

Por otro lado, los alcaloides pirrolizidínicos, que presentan un núcleo de 1-azabicyclo[3.3.0]octano, están ampliamente distribuidos en la naturaleza ya que desempeñan un papel fundamental en el sistema de protección de numerosos organismos vivos.⁶² Adicionalmente, se conoce un elevado número de estructuras basadas en este

⁶¹ M. Gao, R. E. Nettles, M. Belema, L. B. Snyder, V. N. Nguyen, R. A. Fridell, M. H. Serrano-Wu, D. R. Langle, J. -H. Sun, D. R. O'Boyle, J. A. Lemm, C. Wang, J. O. Knipe, C. Chien, R. J. Colonno, D. M. Grasela, N. A. Meanwell, L. G. Hamann, *Nature*, **2010**, 465, 96.

⁶² a) C. Shen, R. -R. Liu, R. -J. Fan, Y. -L. Li, T. -F. Xu, J. -R. Gao, Y. -X. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4936; b) T. Bootwicha, D. Panichakul, C. Kuhakarn, S. Prabpai, P. Kongsaree, P.

esqueleto con importantes actividades biológicas en los ámbitos de la Medicina y la Agricultura. Especialmente, las pirrolizidinas fusionadas con un anillo aromático (benzopirrolizidinas) han recibido un interés especial por ser una unidad estructural presente en un buen número de estos derivados. Como se muestra en la Figura 2.2, tanto moléculas de origen natural como el Flinderol C,⁶³ utilizado en el tratamiento de la malaria, o la isatisina A,⁶⁴ que se usa para el tratamiento de gran cantidad de virus como el de la papera o el de la neumonía, como compuestos de origen sintético tales como **I**,⁶⁵ utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo II, o el compuesto **II**,⁶⁶ antagonista de la melatonina contienen esta agrupación estructural.

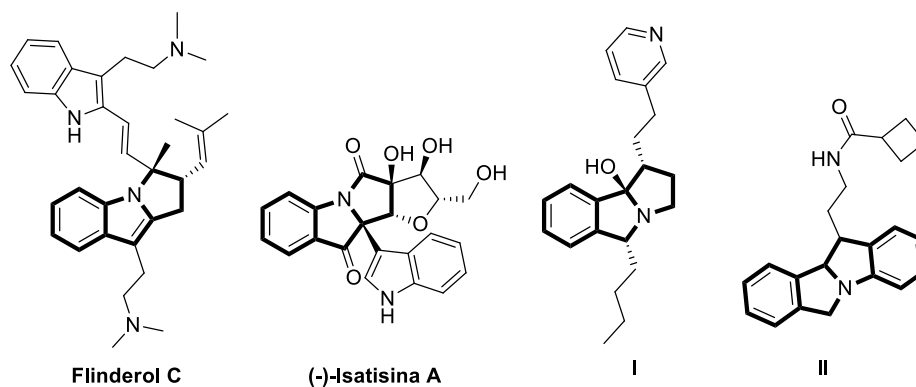


Figura 2.2: Compuestos naturales basados en estructuras tricíclicas

2.2 Métodos de síntesis de benzopirrolizidinas

A pesar de su interés, existen en la literatura pocos métodos generales para la construcción del esqueleto de benzopirrolizidina. Por ejemplo, en el año 2000 el grupo de Pearson describió un procedimiento para la síntesis de este tipo de estructuras basado en la reacción de Schmidt intramolecular de benzociclobutenos portadores de un grupo azida (**I**,

Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798; c) W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158.

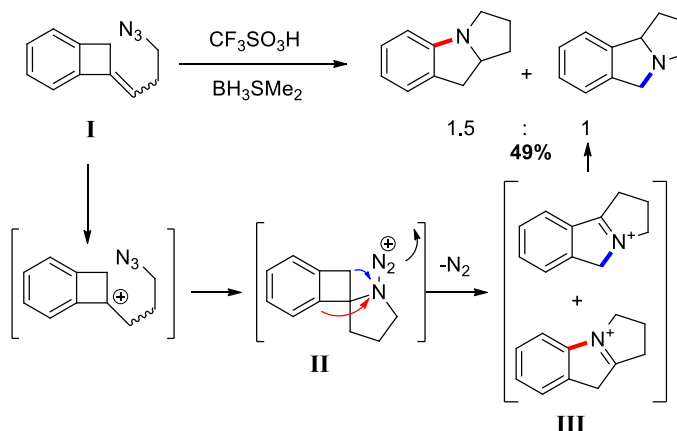
⁶³ a) L. S. Fernández, M. S. Buchanan, A. R. Carroll, Y. J. Feng, R. J. Quinn, V. M. Avery, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 329; b) D. H. Dethe, R. D. Erande, A. Ranjan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2864.

⁶⁴ a) W. Wu, M. Xiao, J. Wang, Y. Li, Z. Xie, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1624; b) P. Patel, C. V. Ramana, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10509; c) J. Lee, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 502; d) X. Zhang, T. Mu, F. -X. Zhan, L. -J. Ma, G. -X. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6164; e) A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133.

⁶⁵ *PCT Int. Appl.* **2011**, WO 2011119869 A1 20110929.

⁶⁶ Z. L. Li, X. X. Jie, *Acta Phis. -Chim. Sin.* **2002**, *18*, 1087.

Esquema 2.1).⁶⁷ Atendiendo al mecanismo propuesto por los autores, la reacción comenzaría con la protonación del alqueno de partida **I** en presencia de un exceso de ácido trifílico. El carbocatión resultante sería atrapado por la azida formándose un ion de amino-diazonio secundario **II**, que experimentaría a continuación una migración 1,2 de alquilo (o arilo) con pérdida de nitrógeno para generar los correspondientes iones de benzopirrolizidinio **III** que se reducen a las benzopirrolizidinas por parte del borano presente en el medio de reacción. Se obtiene así con un rendimiento moderado (49%) una mezcla 1.5:1 de dos benzopirrolizidinas debido a la escasa regioselectividad con que transcurre la etapa de apertura del esqueleto de benzociclobutano con migración 1,2.



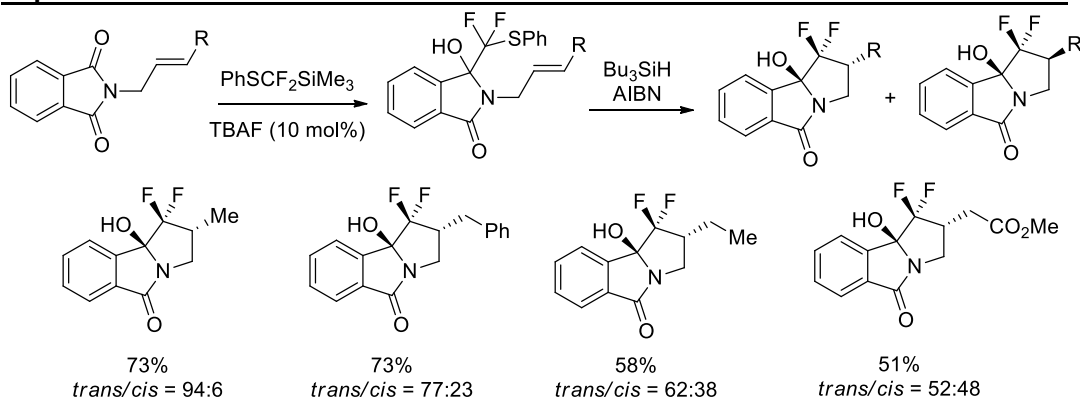
Esquema 2.1

En el año 2009, Pohmakotr y colaboradores describieron un método de síntesis de tetrahidro[2,1-a]isoindol-5-onas funcionalizadas mediante reacción de adición de un grupo difluorofeniltiometano a ftalimidas *N*-alil sustituidas empleando el reactivo $\text{PhSCF}_2\text{-SiMe}_3$ en presencia de cantidades catalíticas de ión fluoruro, seguida de una ciclación radicalica de los productos de adición iniciada por la ruptura homolítica del enlace C-S en presencia de $\text{Bu}_3\text{SiH/AIBN}$ (Esquema 2.2).⁶⁸ Las hidroxibenzopirrolizidinas *gem*-difluoradas resultantes se obtuvieron como mezclas de isómeros *cis* y *trans* con unas diastereoselectividades y rendimientos variables.

⁶⁷ a) W. -K.Fang, W. H. Pearson, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7158; b) W. -K. Fang, D. A. Dutta, W. H. Pearson, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8326.

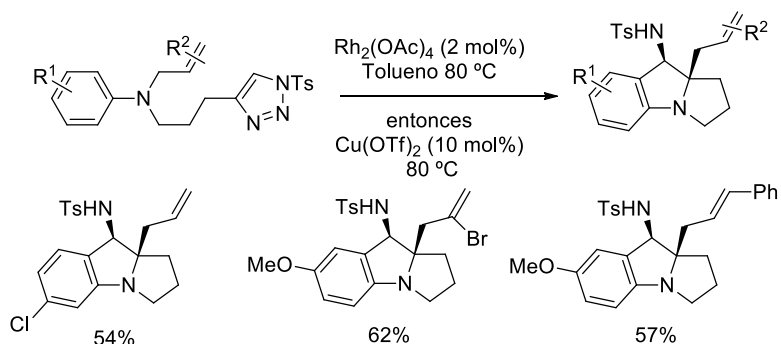
⁶⁸ T. Bootwicha, D. Panichakul, C. Kuhakarn, S. Prabpai, P. Kongsaree, P. Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3798.

Capítulo 2



Esquema 2.2

Sin embargo, los precedentes más importantes para la obtención de derivados de benzopirrolizidinas se han publicado muy recientemente, durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral. En 2015, el grupo de Shen describió la síntesis de aminobenzopirrolizidinas a partir de 4-[3-(*N*-alil-*N*-aril-amino)propil]-1H-1,2,3-triazoles mediante un proceso *one-pot* que implica catálisis cooperativa de complejos de rodio y cobre (Esquema 2.3).⁶⁹

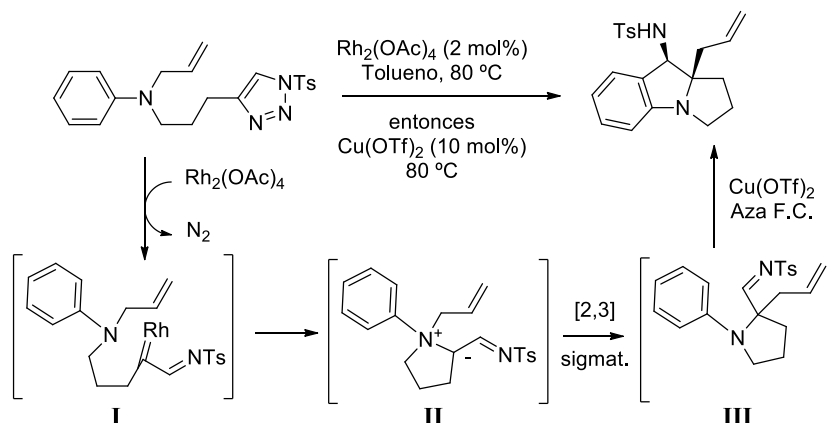


Esquema 2.3

Como se recoge en el Esquema 2.4, los autores proponen que la reacción comienza con la formación de un carbeno de rodio **I** originado por la descomposición de la unidad de triazol en presencia del catalizador de rodio, que posteriormente es atrapado intramolecularmente por el grupo amino, formando el intermedio **II**. Este intermedio **II** sufre una transposición sigmatrópica [2,3], dando lugar al intermedio imínico **III** que

⁶⁹ H. -D. Xu, Z. -H. Jia, K. Xu, H. Zhou, M. -H. Shen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 66.

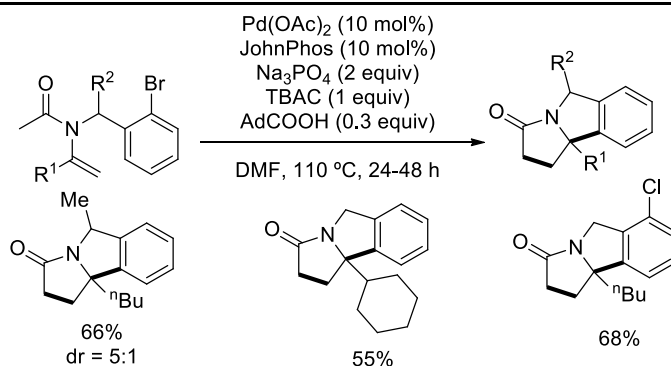
finalmente evolucionaría mediante una reacción de aza Fiedel Craft catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ para generar las correspondientes aminobenzopirrolizidinas.



Esquema 2.4

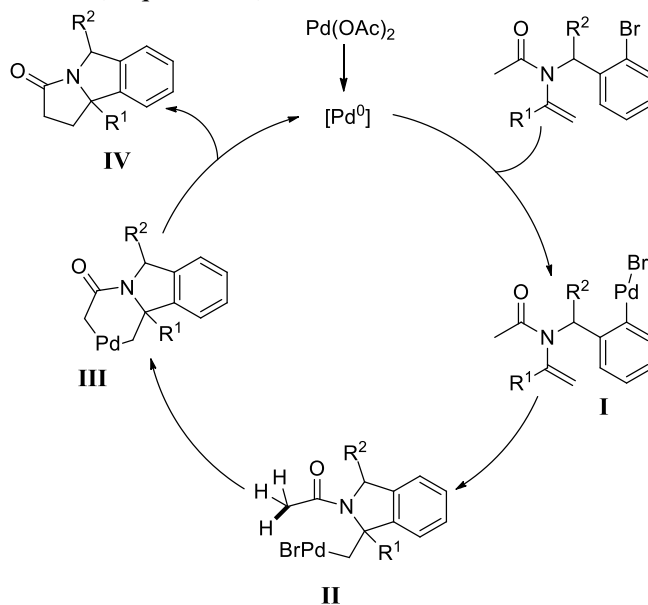
El grupo de Loh ha descrito una elegante metodología para la síntesis de benzopirrolizidinas funcionalizadas a partir de *N*-orto-bromobencil-*N*-vinil acetamidas mediante una secuencia de reacciones en cascada que implican una reacción de tipo Heck intramolecular catalizada por paladio y una posterior activación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ del grupo metilo de la acetamida (Esquema 2.5).⁷⁰ La reacción requiere un cóctel complejo de especies integrado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) como catalizador, JohnPhos (10 mol%) como ligando, Na_3PO_4 (2 equivalentes) como base y cloruro de tetrabutilamonio (TBAC, 1 equivalente) y ácido adamantano (AdCOOH , 0.3 equivalentes) como aditivos, a pesar de lo cual se obtienen los correspondientes derivados de benzopirrolizidinas con buen rendimiento.

⁷⁰ M. Wang, X. Zhang, Y. -X. Zhuang, Y. -H. Xu, T. -P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1341.



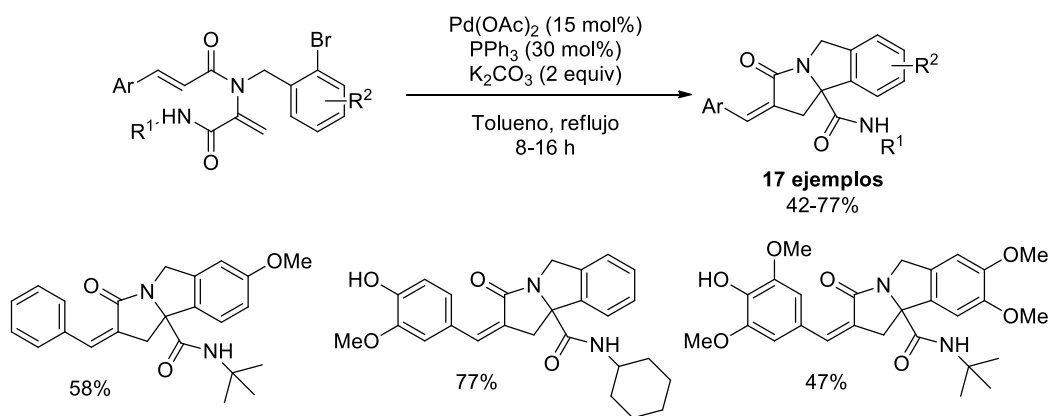
Esquema 2.5

El curso mecanístico de la reacción propuesto por los autores comienza con la formación de una especie de Pd^0 , que llevaría a cabo una adición oxidante en el enlace C–Br para dar un intermedio aril-paladio **I**, que evolucionaría mediante una ciclación 5-exo con el doble enlace del grupo *N*-vinil acetamida formándose el intermedio bicíclico **II**. Dicho producto de carbopaladación experimentaría la activación intramolecular de uno de los enlaces C–H del metilo de la acetamida, dando lugar al paladaciclo intermedio **III** que, tras eliminación reductora, proporcionaría el producto deseado **IV** y una especie de Pd^0 que entraría de nuevo en el ciclo catalítico (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

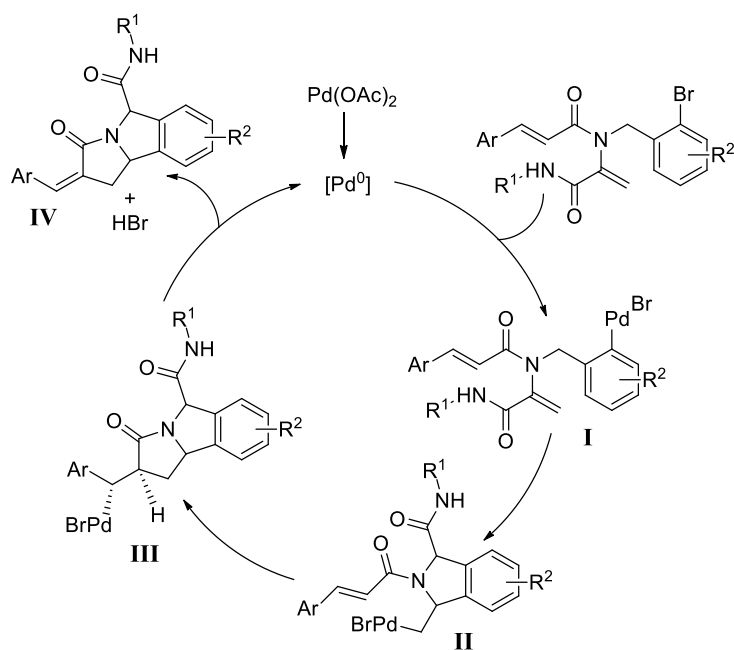
Casi simultáneamente, el grupo de Hernández-Vázquez publicó una metodología relacionada basada también en un proceso en cascada catalizado por paladio, pero empleando *N*-orto-bromobencil-*N*-vinil cinamidas (Esquema 2.7).⁷¹



Esquema 2.7

El mecanismo propuesto por los autores comenzaría al igual que en el caso anterior mediante la adición oxidante del bromoareno a una especie de Pd^0 y posterior ciclación 5-exo del complejo de Pd^{II} resultante (intermedio **I**) por reacción de tipo Heck con el doble enlace del grupo *N*-vinil acetamida, formándose un intermedio bicíclico **II**. A continuación, dicho complejo **II** evolucionaría a través de una segunda ciclación 5-exo con el otro doble enlace presente en la molécula para dar un nuevo complejo de carbopaladación tricíclico **III** que proporcionaría el producto final **IV** mediante β -eliminación de hidruro. El hidruro de paladio formado se transformaría en la especie catalíticamente activa de Pd^0 por acción de la base (Esquema 2.8).

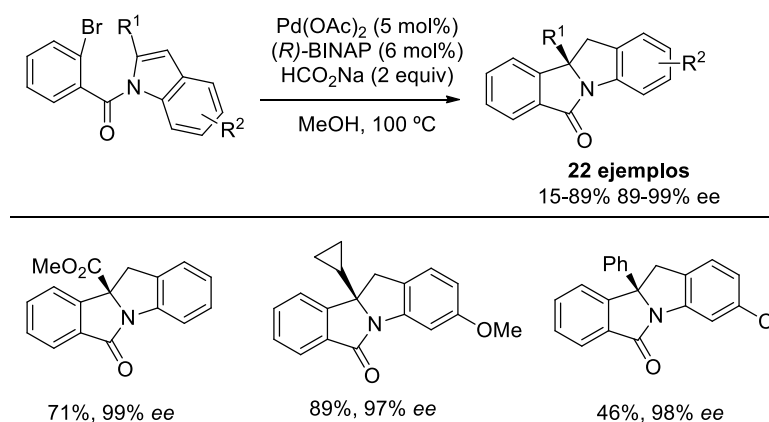
⁷¹ L. D. Miranda, E. Hernández-Vázquez, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10611.



Esquema 2.8

Por último, un trabajo reciente del grupo de Jia describe la formación de estructuras de tipo dibenzopirrolizidina mediante desaromatización arilativa enantioselectiva de indoles convenientemente funcionalizados aplicando una reacción de Heck reductora intramolecular catalizada por paladio.⁷² Se obtienen así una gran variedad de compuestos con diferente sustitución tanto en el anillo aromático como en el carbono puente, este último procedente del sustituyente en C2 del indol de partida (Esquema 2.9). La elevada enantioselectividad del proceso es muy destacable y se logra empleando el ligando quiral de tipo bifosfina (*R*)-BINAP.

⁷² C. Shen, R. -R. Liu, R. -J. Fan, Y. -L. Li, T. -F. Xu, J. -R. Gao, Y. -X. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4936.



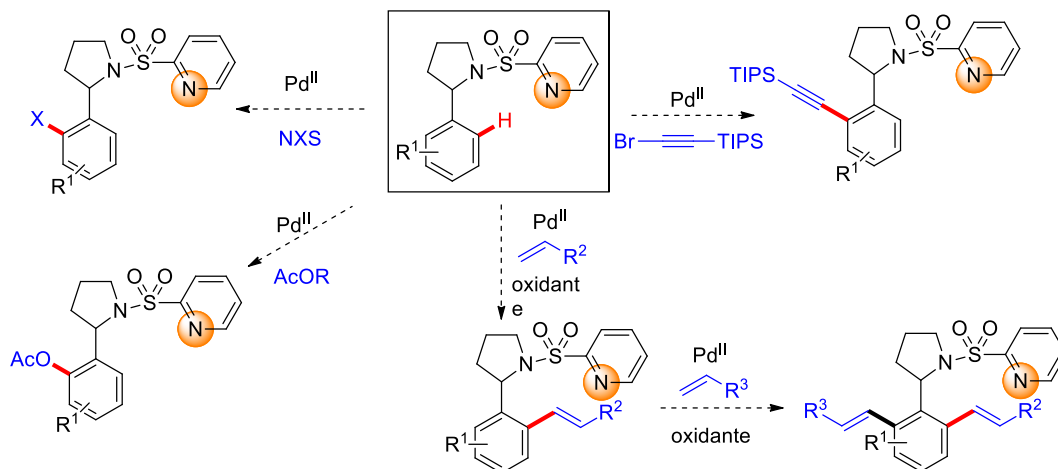
Esquema 2.9

2.3 Objetivos

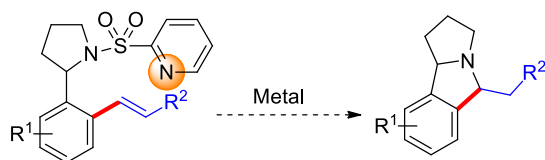
Como reflejan los precedentes bibliográficos comentados anteriormente, la unidad de 2-aryl pirrolidina, así como los derivados de benzopirrolizidinas, son motivos estructurales presentes en una gran variedad de compuestos bioactivos. Teniendo en cuenta el gran potencial que ofrecen los métodos de funcionalización directa de enlaces C–H para generar complejidad estructural y diversidad funcional en moléculas orgánicas, esta herramienta es especialmente atractiva para la rápida derivatización de moléculas de interés. Eligiendo la unidad de 2-aryl pirrolidina como estructura privilegiada en Química Médica, decidimos poner a prueba la capacidad directora del grupo protector *N*-(2-piridil)sulfonyl en la derivatización directa de este tipo de compuestos mediante procesos de activación C–H. En concreto, nos planteamos estudiar la reacción de *orto*-olefinación con alquenos activados con grupos atractores de electrones. Dentro de este contexto, también nos propusimos estudiar la posibilidad de instalar dos olefinas diferentes en las dos posiciones *orto* del sistema aromático, algo que está al alcance de muy pocas metodologías de olefinación C–H descritas hasta la fecha.^{56,73} También se explorarían otros procesos de funcionalización directa como la halogenación, la acetoxilación o la alquilación, siempre buscando la introducción de grupos funcionales sintéticamente versátiles.

⁵⁶ A. García Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

⁷³ A. Deb, S. Bag, R. Kancharla, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13602.



Los productos resultantes serían especialmente interesantes ya que deberían permitir el acceso a derivados de benzopirrolizidinas en una única operación sintética. Por ejemplo, en el caso de los productos funcionalizados con una olefina de naturaleza aceptor de Michael, la desprotección del nitrógeno pirrolidínico debería desencadenar una ciclación mediante un proceso de tipo aza Michael permitiendo la construcción del mencionado esqueleto tricíclico.



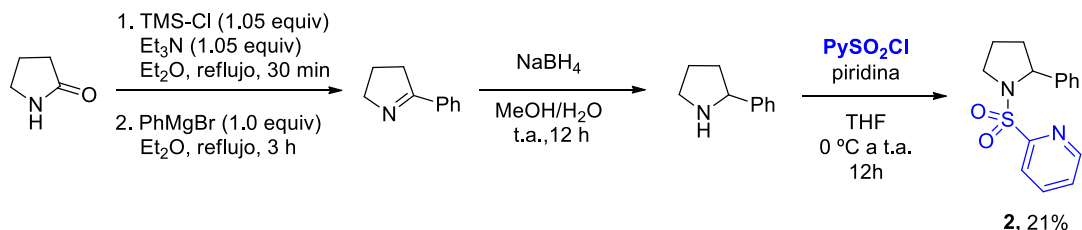
2.4 Reacción de alquenilación regioselectiva de 2-arilpirrolidinas

2.4.1 Síntesis de materiales de partida

Como se muestra en el Esquema 2.10, la síntesis de la *N*-(2-piridilsulfonyl)-2-fenilpirrolidina **2** se llevó a cabo mediante protección de la 2-fenilpirrolidina con cloruro de 2-piridil sulfonilo en medio básico (piridina).⁵² A su vez, la 2-fenilpirrolidina se preparó *in situ* a partir de la 2-pirrolidinona comercial siguiendo el procedimiento descrito

⁵² A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511.

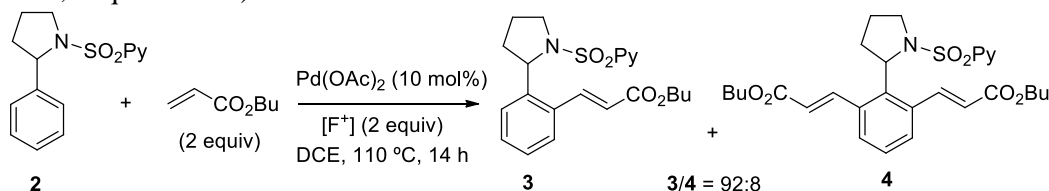
en la bibliografía consistente en la reacción con cloruro de trimetilsililo en presencia de Et_3N a reflujo de éter dietílico, seguido de la adición de bromuro de fenilmagnesio para formar una imina intermedia, la cual se reduce con NaBH_4 en una mezcla de MeOH y agua.⁷⁴ El producto **2** se aisló como un sólido blanco con un rendimiento global para las 4 etapas del 21% (no optimizado), sin que se realizara la purificación de ninguno de los intermediarios implicados. Este elevado carácter práctico permite la fácil obtención de **2** a escala de gramos.



Esquema 2.10

2.4.2 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción

Una vez preparado nuestro sustrato modelo, decidimos comenzar el estudio de la reacción de olefinación sometiendo la pirrolidina **2** a las condiciones previamente optimizadas en nuestro grupo para la olefinación C–H de anilinas y aril alquil aminas.⁵⁴ La reacción con acrilato de *n*-butilo, en DCE a 110 °C en presencia de triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio ($[\text{F}^+]$) como oxidante estequiométrico (2 equiv) condujo con conversión completa (se observó la total desaparición del sustrato de partida en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción) al producto esperado de mono-olefinación **3**, acompañado de una pequeña cantidad del producto de di-*orto*-olefinación **4** (mono-/di- = 92:8, Esquema 2.11).



Esquema 2.11

⁷⁴ C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2224.

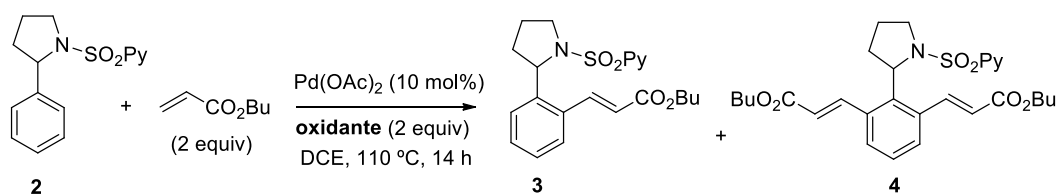
⁵⁴ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

A pesar de este buen resultado inicial, decidimos efectuar un pequeño barrido de los distintos parámetros de la reacción para conocer la influencia en la reactividad y selectividad.

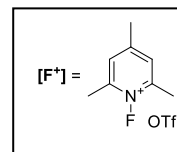
Efecto del oxidante

Aunque en la mayoría de las reacciones de tipo Heck oxidativa el papel del oxidante estequiométrico en el ciclo mecanístico habitualmente propuesto es el de reoxidar a la especie de Pd^0 resultante de la β -eliminación de hidrógeno a la especie de Pd^{II} catalíticamente activa, tanto precedentes bibliográficos como estudios previos de nuestro grupo ponen de manifiesto que la naturaleza de este oxidante posee una influencia muy importante en la reactividad y selectividad del proceso. Por este motivo, decidimos evaluar distintos oxidantes en la reacción modelo de la pirrolidina **2** con acrilato de butilo manteniendo inalteradas el resto de condiciones. Los resultados se recogen en la Tabla 2.1, mostrándose en la entrada 1 los datos correspondientes al resultado inicial empleando $[\text{F}^+]$ para facilitar su comparación. En todos los casos se emplearon 2 equivalentes de reactivo. El uso de otro oxidante fuerte como el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ condujo al producto deseado con completa selectividad hacia la mono-sustitución (mono-/di- = >97:<3) con una conversión razonable, aunque sensiblemente menor (67%, entrada 2). Sin embargo, cuando se empleó peroxosulfato potásico, se observó una caída muy drástica de la reactividad, obteniéndose el producto de mono-olefinación con una conversión del 24% (entrada 3). El uso de oxidantes más débiles típicamente utilizados en reacciones que implican un ciclo catalítico de $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$, resultaron ser muy poco eficaces o inertes en la reacción. Por ejemplo, el uso de oxono y sulfato de cerio(IV), condujo al producto **3** con unas conversiones del 11% y el 9%, respectivamente (entradas 4 y 5), mientras que cuando se utilizó acetato de cobre(II) se recuperó el producto de partida inalterado (entrada 6). Este estudio pone de relieve la necesidad de un oxidante muy fuerte como el $[\text{F}^+]$ para que la reacción tenga lugar de forma eficaz.

Tabla 2.1: Barrido de oxidantes en la reacción de **2** con acrilato de butilo



Entrada	Oxidante	Conversión (%) ^a	Proporción 3/4
1	$[\text{F}^+]$	>97	92:8
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	67	>97:<3
3	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	24	>97:<3
4	Oxono	11	>97:<3
5	$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$	9	>97:<3
6	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	0	-

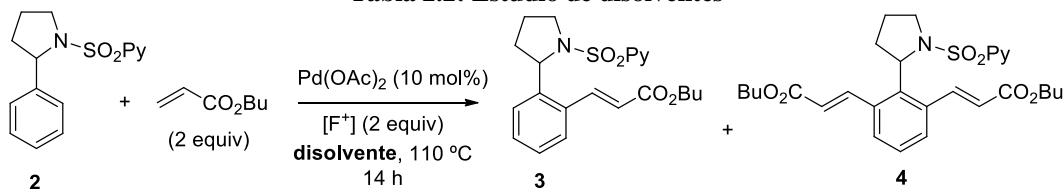


^a Conversión y proporciones determinadas por ^1H -RMN en el crudo de reacción.

Naturaleza del disolvente

Habiendo identificado el $[\text{F}^+]$ como el oxidante más efectivo, el siguiente paso fue analizar la influencia de la naturaleza del disolvente en la reacción de olefinación. Como se observa en la Tabla 2.2, el uso de disolventes apolares tales como el tolueno o el 1,4-dioxano proporcionó el producto de mono-olefinación con conversiones bajas (45% y 35%, respectivamente, entradas 1 y 2). Disolventes polares apróticos dieron lugar a resultados poco homogéneos. Así, la reacción de **2** con acrilato de butilo en DMF generó el producto de mono-olefinación **3** con una conversión elevada (76%, entrada 3), mientras que la misma reacción en DMSO sólo alcanzó el 25% de conversión (entrada 4). Este efecto negativo podría ser debido al mayor carácter coordinante de este último disolvente, desfavoreciendo la etapa de carbometalación por coordinación al catalizador de paladio. Disolventes polares próticos como el ácido acético glacial también resultaron efectivos, proporcionando con una conversión del 90% el producto de mono-olefinación deseado **3**, acompañado de un pequeño porcentaje de compuesto de di-olefinación **4** (10%, entrada 5). Sin embargo, ninguno de los disolventes empleados en este estudio superaron los niveles de reactividad observados con DCE (conversión >97%, Esquema 2.11).

Tabla 2.2: Estudio de disolventes

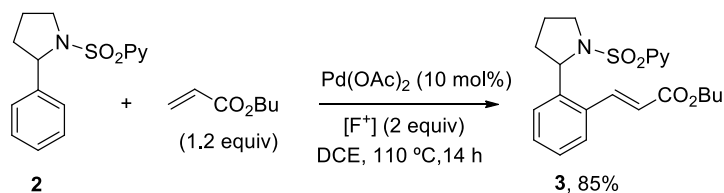


Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a	Proporción 3/4 ^a
1	Tolueno	45	>97:<3
2	1,4-Dioxano	35	>97:<3
3	DMF	76	>97:<3
4	DMSO	25	>97:<3
5	AcOH	90	90:10

^a Conversión y proporciones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Cantidad de olefina

Debido a que la obtención del producto **3** con conversiones elevadas iba acompañada de la formación del producto de di-olefinación en pequeñas proporciones, se decidió disminuir la cantidad de acrilato de butilo. Así, se encontró que utilizando 1.2 equivalentes de dicha olefina se mantenía una conversión completa, pero en este caso tan sólo se detectó en el crudo de reacción el producto de mono-olefinación **3**, que se aisló con un rendimiento del 85% tras purificación cromatográfica (Esquema 2.12).

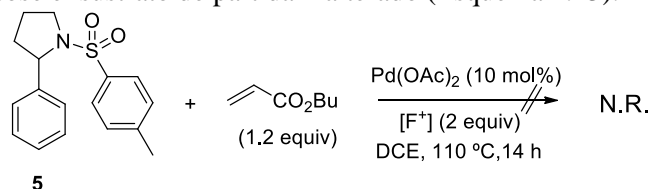


Esquema 2.12

Estos estudios de optimización nos permitieron identificar como sistema catalítico óptimo la combinación de Pd(OAc)₂ (10 mol%) con 2 equivalentes de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio en DCE a 110 °C y empleando 1.2 equivalentes de olefina.

Influencia del grupo director

Una vez identificado un sistema catalítico adecuado para la reacción de olefinación de la 2-fenil-*N*-(2-piridil)sulfonil pirrolidina **2**, decidimos confirmar el papel clave del grupo 2-piridil sulfonilo como grupo director. Para ello se realizó un experimento control con el sustrato **5**, portador de un grupo tosilo que carece del átomo de nitrógeno coordinante. Cuando el derivado *N*-tosilado **5** se sometió a la reacción con acrilato de butilo en las condiciones previamente optimizadas no se observó reacción alguna tras 14 horas a 110 °C, recuperándose el sustrato de partida inalterado (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

2.4.3 Alcance estructural de la reacción

Una vez establecidas las condiciones de reacción y confirmada la importancia del grupo director 2-piridil sulfonilo, nos propusimos establecer la versatilidad estructural del método, tanto en lo que se refiere a la sustitución en el alqueno como en la sulfonamida.

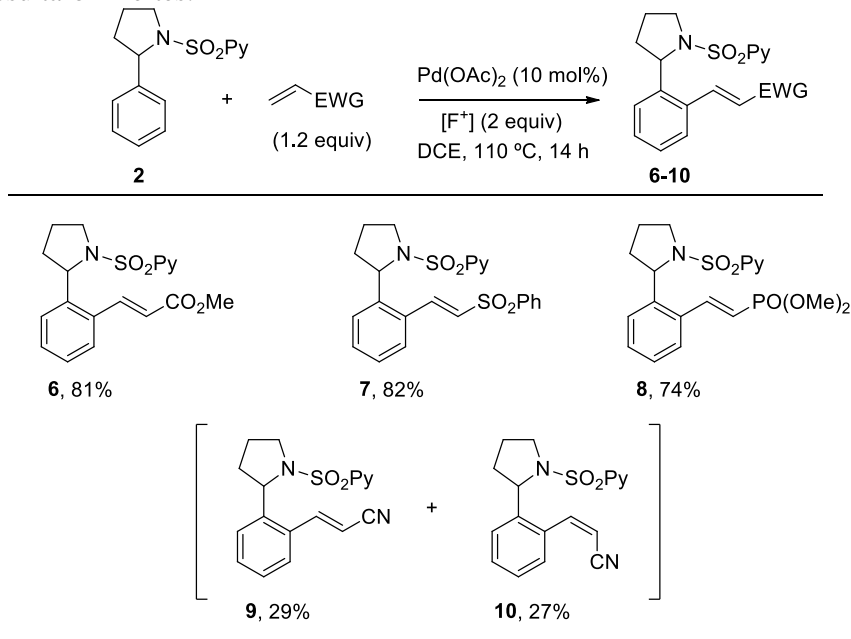
2.4.3.1 Influencia de la sustitución en el alqueno

Para evaluar la tolerancia estructural respecto al alqueno se eligió el derivado de 2-fenilpirrolidina **2** como sustrato modelo y se sometió a la reacción con una variedad de alquenos con diferente grado de sustitución y naturaleza electrónica en las condiciones previamente optimizadas. Para este estudio decidimos inicialmente mantener la cantidad de alqueno en 1.2 equivalentes, con objeto de minimizar la formación de productos de di-*orto*-olefinación.

Alquenos mono-sustituídos con grupos fuertemente atractores de electrones

Inicialmente llevamos a cabo la reacción con alquenos mono-activados con grupos atractores de electrones de diferente naturaleza (Esquema 2.14). La reacción con acrilato de metilo generó limpiamente el producto de mono-alquencilación **6**, que se aisló con un rendimiento del 81%. A continuación comprobamos que no solo los acrilatos son alquenos competentes en esta reacción. Por ejemplo, el empleo de fenil vinil sulfona permitió la obtención del correspondiente producto de mono-alquencilación **7** con un 82% de rendimiento. Análogamente, el vinilfosfonato de dimetilo participó eficazmente en la

reacción conduciendo al producto de mono-olefinación **8** con un 74% de rendimiento. Incluso el acrilonitrilo, con un átomo de nitrógeno potencialmente coordinante, también proporcionó buenos resultados, si bien en este caso se obtuvo una mezcla de estereoisómeros en proporción relativa 62:38.⁵⁵ Ambos estereoisómeros pudieron separarse tras purificación cromatográfica, obteniéndose con rendimientos del 29% y 27%, respectivamente. El isómero mayoritario resultó ser el compuesto de mono-olefinación con configuración *trans* en el doble enlace (**9**) mientras que el compuesto minoritario (**10**) se caracterizó como el compuesto con configuración *cis*. Esta asignación configuracional se realizó atendiendo a los valores de las constantes de acoplamiento de los protones olefínicos típicas de olefinas *trans* y *cis* (16.4 Hz y 11.7 Hz, respectivamente). Desafortunadamente, no se observó reacción del sustrato modelo **2** con olefinas mono activadas como ácido acrílico, *N,N*-dimetilacrilamida o vinil sulfonato de fenilo, recuperándose el producto de partida inalterado. Olefinas fuertemente desactivadas electrónicamente 1,2- o 1,1-disustituidas, tales como fumarato de dietilo o 2-etilacroleína también resultaron inertes.



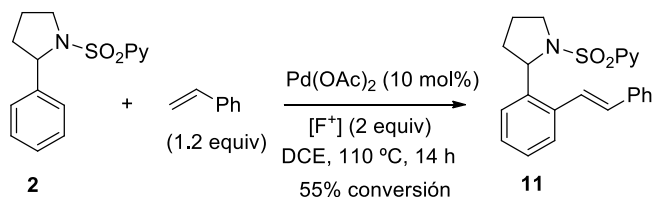
Esquema 2.14

⁵⁴ En nuestro grupo de investigación habíamos observado anteriormente este comportamiento con acrilonitrilo, debido posiblemente al menor volumen estérico del grupo ciano en comparación con el resto de grupos activantes examinados: a) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

Olefinas de tipo estireno

A continuación, nos planteamos extender la reacción a olefinas menos reactivas y que han sido mucho menos exploradas en reacciones de olefinación de enlaces C–H.

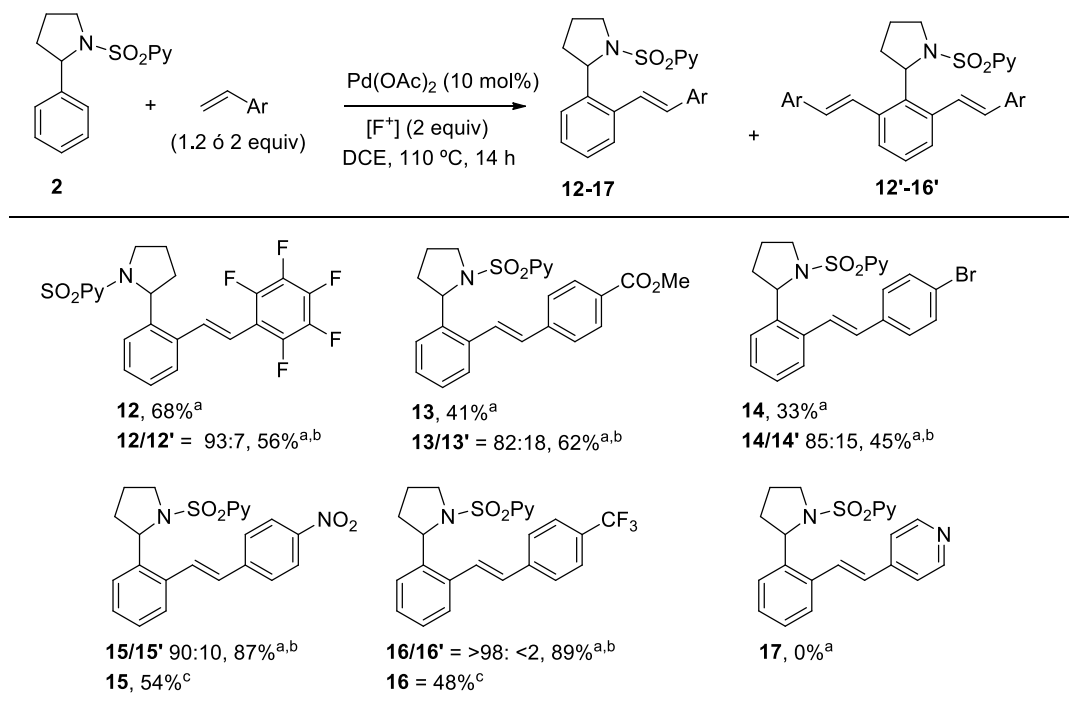
Por ejemplo, la reacción de **2** con una olefina menos activada como el estireno proporcionó limpiamente el producto de mono-olefinación deseado **11**, si bien con una conversión modesta (50%, Esquema 2.15).



Esquema 2.15

Para intentar aumentar la reactividad, nos planteamos emplear en la reacción estirenos con sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático. Para ello, se sometió el sustrato modelo **2** a la reacción de olefinación con 1.2 equivalentes de diversos estirenos pobres en electrones (Esquema 2.16). La presencia de sustituyentes atractores de electrones en la posición *para* del anillo aromático o el uso de 2,3,4,5,6-pentafluoroestireno condujo a los compuestos de mono-olefinación como únicos productos con conversiones de bajas a moderadas (**12-16**, 33-68%). Desafortunadamente, la 4-vinilpiridina resultó ser inerte en la reacción de alquienilación, sin que tan siquiera se observaran trazas del producto de mono-olefinación **17** en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. En un intento de mejorar estos valores de conversión, nos planteamos aumentar la cantidad de olefina a 2.0 equivalentes. Los resultados obtenidos se recogen en el mismo Esquema 2.16. En general, este exceso de olefina produjo el efecto deseado de aumento de conversión hasta valores sintéticamente útiles, si bien se observó como contrapartida la formación de pequeñas cantidades de los correspondientes productos de di-*orto*-olefinación, que no pudieron separarse del compuesto mayoritario de la mezcla por cromatografía en columna estándar en la mayoría de los casos. Por ejemplo cuando se utilizó el *p*-metoxycarbonil estireno la conversión mejoró del 41% al 62% pero se obtuvo también un 18% del producto de diolefinación **13'**. Algo similar ocurrió con el 4-bromoestireno: al duplicar la cantidad de olefina se produjo un aumento de la conversión del 33% a un 45%, pero se obtuvo una mezcla 85:15 de los productos de mono- y diolefinación **14** y **14'**, respectivamente. En el caso de 4-nitroestireno este aumento de conversión estuvo acompañado de una mejor selectividad en la mono- frente a la di-

sustitución (87% conversión, **15/15'** = 90:10), lo que permitió en este caso el aislamiento del compuesto mayoritario **15** con un 54% tras separación cromatográfica. Los mejores resultados se obtuvieron en la reacción con *p*-trifluorometil estireno, que condujo al producto de mono-olefinación **16** con >98% de selectividad y una elevada conversión (89%), aunque se aisló con un 48% de rendimiento debido a la difícil separación de este producto del sustrato de partida **2** en la etapa de purificación cromatográfica, obteniéndose una gran cantidad de fracciones de mezcla. La única excepción a esta tendencia general se observó en la reacción con dos equivalentes de pentafluoro estireno, que generó una mezcla 97:3 de los productos de mono- y di-olefinación **12** y **12'** con una conversión inferior (56%) a la alcanzada con 1.2 equivalentes de olefina (68%).



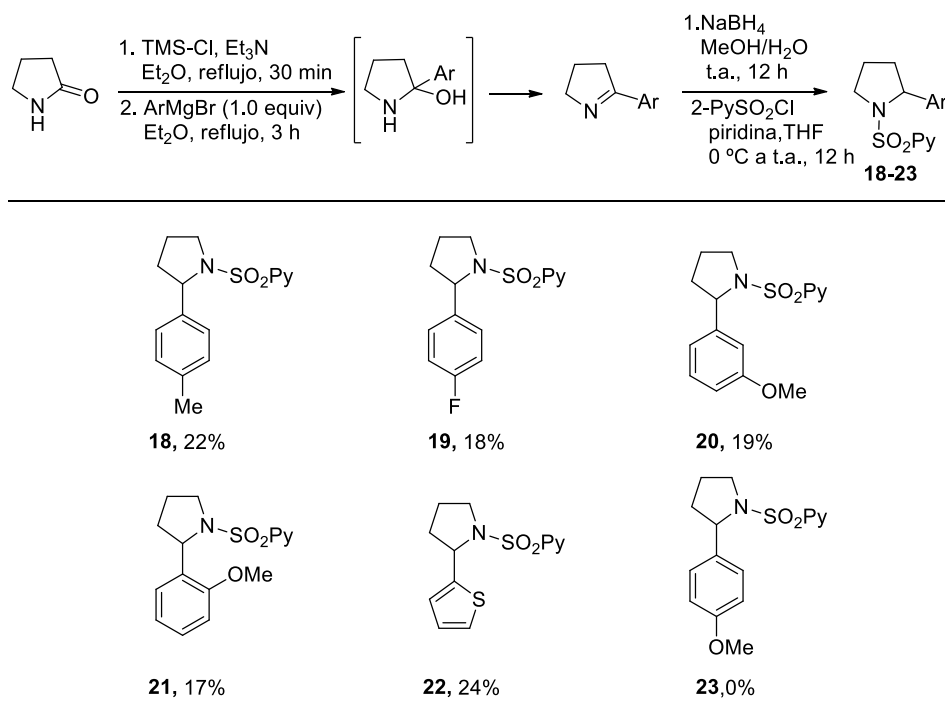
^a conversión. ^b 2 equivalentes de olefina. ^c rendimiento en producto aislado.

Esquema 2.16

2.4.3.2 Versatilidad en el anillo aromático

Para evaluar el efecto de la sustitución en el anillo aromático de la sulfonamida se abordó la preparación de una pequeña batería de *N*-(2-piridil)sulfonil-2-arilpirrolidinas diferentemente sustituidas con grupos dadores o atractores de electrones en las posiciones

orto, meta y para del anillo aromático (Esquema 2.17). Los sustratos **18-23** se prepararon mediante reacción de *N*-sililación de la 2-pirrolidinona con cloruro de trimetilsililo en presencia de Et₃N a reflujo de éter dietílico, seguido de la adición de diferentes bromuros de arilmagnesio al carbono carbonílico y la posterior deshidratación del hemiaminal resultante para formar las iminas intermedias (etapa en la que se produce la desililación del nitrógeno). Dichas iminas se redujeron con NaBH₄ en una mezcla de MeOH y agua,⁷⁴ tras lo cual las aminas resultantes se trataron con cloruro de 2-sulfonilpiridina para dar las 2-arilpirrolidinas protegidas con rendimientos modestos (18-24%), si bien la secuencia sintética se encuentra sin optimizar y se llevó a cabo sin purificar ninguno de los productos intermedios. Sorprendentemente, la reacción con bromuro de 4-metoxifenilmagnesio no tuvo lugar, recuperándose la 2-pirrolidinona inalterada.



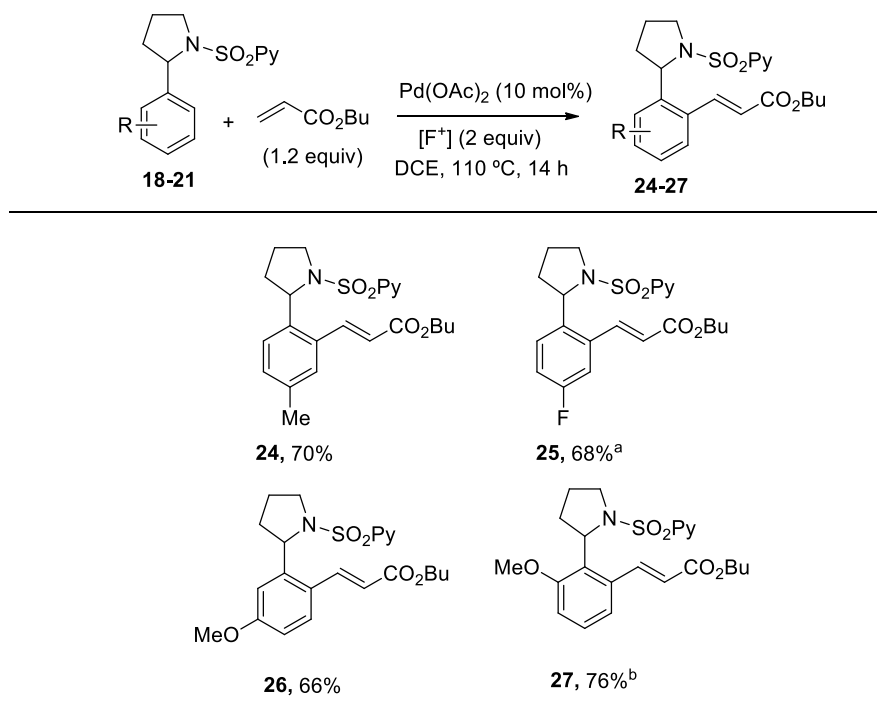
Esquema 2.17

⁷⁴ C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2224.

Esta variada familia de 2-arilpirrolidinas se sometió al procedimiento estándar de olefinación C–H previamente optimizado. Como refleja el Esquema 2.18 en todos los casos estudiados se obtuvo el correspondiente producto de mono-*orto*-olefinación con buen rendimiento (66-76%). Estos resultados evidencian una elevada tolerancia a las propiedades estéricas y electrónicas del anillo aromático.

Una evaluación de la sustitución en posición *para* del anillo aromático reveló que el diferente carácter electrónico de los sustituyentes ejercía una influencia en la reactividad. Por ejemplo, la reacción del sustrato con un sustituyente metilo en la posición *para* **18** con 1.2 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó el producto de mono-olefinación **24**, con un 70% de rendimiento. Sin embargo, un anillo aromático más pobre en electrones *p*-fluorado (sustrato **19**) resultó ser menos reactivo, necesitando un exceso de olefina (1.5 equivalentes) para alcanzar una conversión completa, dando lugar al producto mono-olefinado **25** con un rendimiento del 68% tras cromatografía en columna. La reacción del sustrato **20** con un sustituyente metoxilo en posición relativa *meta* con acrilato de butilo condujo a una mezcla 95:5 de productos de mono-olefinación en la posición *orto* menos impedida y de di-*orto*-olefinación respectivamente, aislándose el compuesto mayoritario **26** con un rendimiento del 66%. Finalmente se evaluó el sustrato **21** con un sustituyente metoxilo en la posición *orto* del anillo aromático. Es conocido que, debido a la elevada sensibilidad de los procesos de funcionalización C–H a efectos estéricos, los sustratos *orto*-sustituídos generalmente no son reactivos o conducen a rendimientos muy pobres.⁷⁵ A pesar de esta dificultad añadida, el compuesto **21** reaccionó limpiamente con acrilato de butilo para dar el producto de olefinación **27** con un 76% de rendimiento, si bien fue necesario aumentar la cantidad de olefina a 2 equivalentes para compensar la menor reactividad del sustrato.

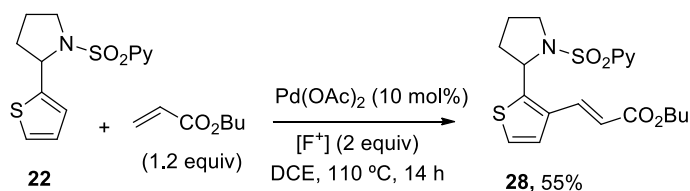
⁷⁵ F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Org. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9982.



^a1.5 equivalentes de olefina. ^b2 equivalentes de olefina.

Esquema 2.18

Este método tolera también sustratos de naturaleza heteroaromática como la pirrolidina **22** sustituida con un grupo 2-tienilo. La reacción de **22** con 1.2 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó limpiamente y con conversión completa el producto de mono-olefinación en la posición 3 del anillo de tiofeno (**28**) con un rendimiento del 55% (Esquema 2.19). Esta regioselectividad es muy destacable ya que es bien conocido que las posiciones más reactivas frente a la sustitución electrófila en este tipo de sistemas heteroaromáticos π -excedentes son la C2 y C5, quedando así patente el papel crucial que juega el grupo 2-piridilsulfonilo como director y activante, capaz de vencer a la reactividad intrínseca del propio sustrato. La asignación estructural del compuesto **28** se llevó a cabo mediante estudios de ^1H -RMN, fundamentalmente un experimento de irradiación selectiva de tipo nOe, que confirmó el patrón de sustitución 2,3 del anillo de tiofeno (Figura 2.4).



Esquema 2.19

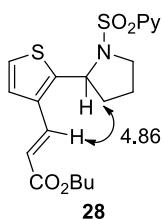


Figura 2.4: correlación nOe del compuesto 28

2.4.4 Reacción de di-olefinación secuencial

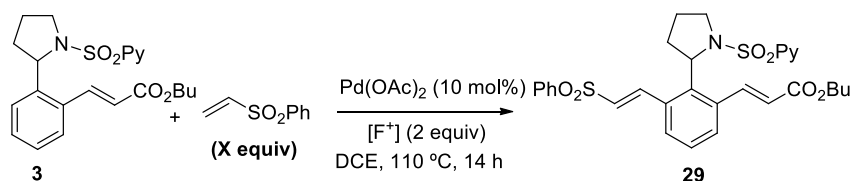
Animados por la elevada reactividad mostrada por nuestro sistema catalítico y la tolerancia a sustituyentes en posición *orto*, nos planteamos la posibilidad de incorporar en el anillo aromático dos alquenos diferentes mediante dos reacciones de *orto*-olefinación C–H consecutivas. A pesar de que esta doble alquenilación secuencial es muy atractiva desde un punto de vista sintético, muy pocos métodos han demostrado ser eficaces en este tipo de doble funcionalización.^{56,76} Inicialmente se ensayó la olefinación del producto **3** (previamente alquenilado con acrilato de butilo) con fenil vinyl sulfona. Como se muestra en la Tabla 2.3, el uso de 1.2 equivalentes de olefina resultó en una conversión modesta (41%, entrada 1), por lo que se aumentó a 2 equivalentes obteniéndose una conversión del 82% (entrada 2). Sin embargo, fueron necesarios 3 equivalentes de fenil vinyl sulfona para conseguir una conversión completa hacia el producto di-olefinado **29**, que se aisló con un 55% de rendimiento (entrada 3). Este rendimiento moderado podría deberse a la descomposición del producto durante la purificación cromatográfica. Sorprendentemente, la reacción del sustrato **3** tanto con 2 como con 3 equivalentes de vinil fosfonato de

⁵⁶ A. García Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

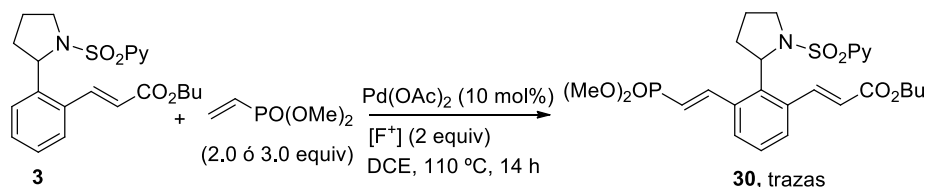
⁷⁶ A. Deb, S. Bag, R. Kancharla, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13602.

dimetilo proporcionó una mezcla de reacción compleja y tan solo trazas del compuesto de di-olefinación **30** (Esquema 2.20).

Tabla 2.3: Estudio en la cantidad de olefina utilizada en la reacción de doble *orto*-alquenilación



Entrada	Equiv olefina	Conversión (%) ^a	Rdto.(%)
1	1.2	41	-
2	2	82	-
3	3	>98	55%



Esquema 2.20

2.5 Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas

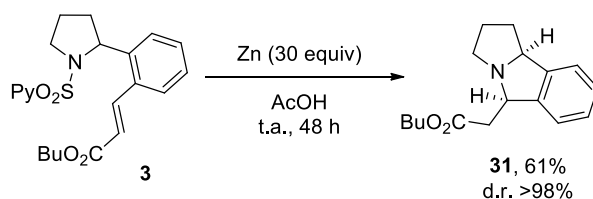
Disponiendo de una amplia batería de compuestos olefinados, para demostrar la aplicabilidad del método a la obtención de sustratos tricíclicos de interés nos planteamos a continuación la reacción de desprotección/ciclación de algunos de ellos.

2.5.1. Desprotección con Zn en medio ácido

Se eligió el producto de olefinación **3** como sustrato modelo y en primer lugar se estudió la reacción con un exceso de Zn en una mezcla 1:1 de THF y una disolución saturada de NH₄Cl a temperatura ambiente, condiciones que previamente habían permitido en nuestro grupo la *N*-desulfonilación de 2-piridilsulfonamidas.⁵⁴ Desafortunadamente, en dichas

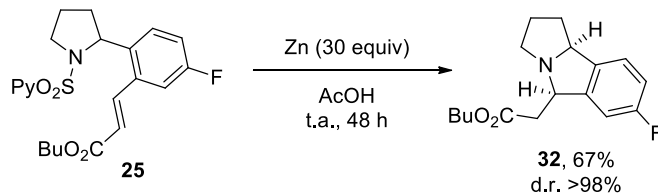
⁵⁴ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

condiciones se recuperó el producto de partida inalterado incluso tras tiempos de reacción prolongados (30 h), sin observarse siquiera trazas de la benzopirrolizidina **32**. Se decidió entonces utilizar unas condiciones ligeramente más agresivas, cambiando la mezcla THF/disolución saturada de NH_4Cl por un ácido más fuerte como el ácido acético glacial. En este caso se observó por TLC la formación lenta de un producto nuevo, siendo necesarias 48 horas para observar la completa desaparición del producto de partida (Esquema 2.21). Tras tratamiento del crudo de reacción con una disolución 1M de NaOH se aisló por columna cromatográfica el compuesto de desprotección/ciclación, la benzopirrolizidina **31**, con un rendimiento del 61%. Un aspecto destacable de este proceso es que el producto **31** se obtiene como único diastereoisómero.



Esquema 2.21

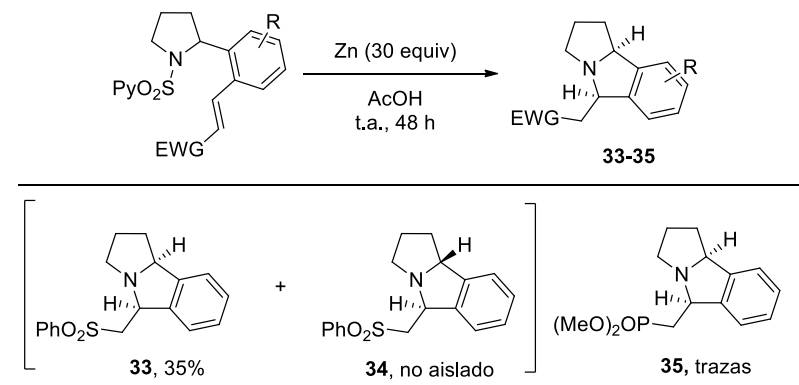
Con este buen resultado, nos planteamos comprobar si esta metodología era extrapolable a otros sustratos alquenilados. Satisfactoriamente, la reacción de *N*-desulfonilación del acrilato **25**, portador de un sustituyente flúor en el anillo aromático, se comportó de forma análoga proporcionando el derivado de benzopirrolizidina fluorado **32** con un 67% de rendimiento, también en este caso como único diastereoisómero (Esquema 2.22).



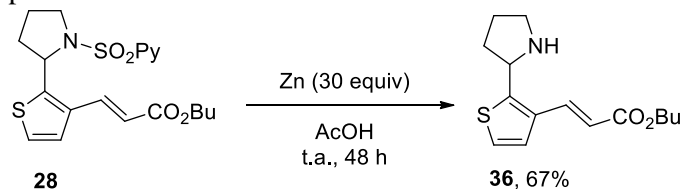
Esquema 2.22

Sin embargo, cuando se sometió el compuesto **6**, resultante de la olefinación con fenil vinyl sulfona a idénticas condiciones de *N*-desprotección se obtuvo una mezcla 55:45 de dos diastereoisómeros. Desafortunadamente, el intento de purificación cromatográfica para separar ambos productos permitió aislar únicamente el componente mayoritario (producto **33**), con un 35% de rendimiento (Esquema 2.23). Este resultado parece indicar que el compuesto minoritario **34** es inestable y se descompone durante el proceso de

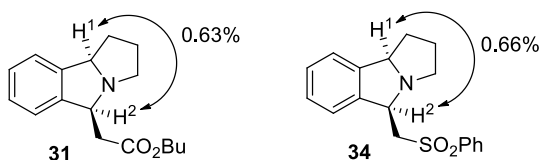
purificación cromatográfica. La reacción del compuesto **7**, portador de un grupo vinil fosfonato de dimetilo en idénticas condiciones proporcionó tan solo trazas del producto deseado **35**.



Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción de *N*-desprotección con el sustrato **28**, derivado del tiofeno, se obtuvo con conversión completa y como único producto el compuesto de *N*-desulfonilación **36** que poseía el sistema acrilato inalterado, con un rendimiento del 67% (Esquema 2.24). Este resultado sugiere que la formación de esqueletos tricíclicos de tipo 5,5,5 podría encontrarse desfavorecida debido a la mayor tensión de anillo que poseen.

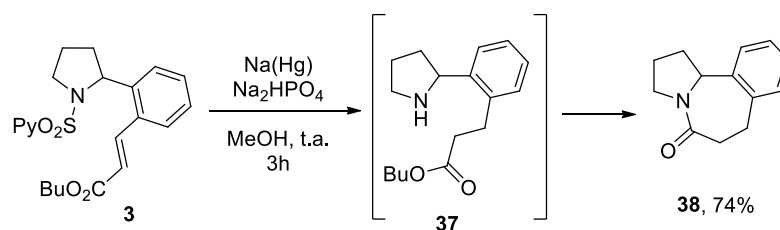


La asignación estructural de los compuestos **31** y **34** se llevó a cabo mediante estudios de ^1H -RMN de irradiación selectiva de tipo nOe, en los que se pudo observar para ambos compuestos un valor similar y elevado de correlación entre los protones H^1 y H^2 , lo que parece indicar que están en disposición relativa *cis* (Figura 2.5).



2.5.2 Desprotección con Na(Hg)

Resultaba también interesante explorar un método alternativo de *N*-desulfonilación que permitiera la obtención de otra familia de compuestos tricíclicos. En concreto, de acuerdo con nuestra experiencia, el empleo de amalgama de sodio [Na(Hg)] para efectuar la ruptura del enlace *N*-S producía de forma concomitante la reducción del doble enlace conjugado de sistemas de tipo aceptor de Michael.^{44,77} De producirse ambas transformaciones en el acrilato modelo **3** el resultado sería la formación de un aminoéster saturado **37**, susceptible de sufrir una ciclación espontánea para dar lugar a una ϵ -lactama **38** (Esquema 2.25). Con esta idea en mente estudiamos la reacción del sustrato **3** con amalgama de sodio en un medio tamponado (Na_2HPO_4), utilizando MeOH como disolvente. La reacción se monitorizó por TLC y se observó la completa desaparición del producto de partida tras 3 horas de reacción, aislándose el producto esperado **38** con un rendimiento del 74% tras columna cromatográfica. La asignación de esta estructura se llevó a cabo gracias al análisis de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN y a la comparación de dichos espectros con los descritos en la bibliografía para dicho compuesto, preparado por un método alternativo.⁷⁸

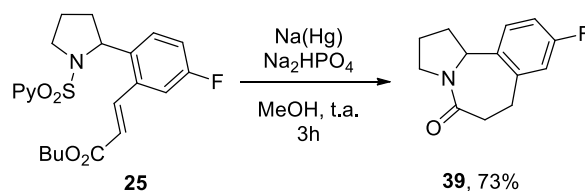


Esquema 2.25

Esta misma transformación se pudo extender con éxito al sustrato fluorado **25**, obteniéndose tras 3 horas de reacción la amida tricíclica **39** con un rendimiento del 73% tras purificación cromatográfica (Esquema 2.26).

^{44,77} Para la reducción conjugada de sistemas α,β -insaturados, véase: V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417; b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.

⁷⁸ Los autores describen la síntesis de este tipo de esqueletos mediante ciclación electrófila de iones de *N*-acil pirrolidinio. Véase: F. D. King, A. E. Aliev, S. Caddick, R. C. B. Copley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3561.



Esquema 2.26

2.6 Otras reacciones de funcionalización C-H

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en la reacción de alquienilación C-H catalizada por paladio, y atendiendo al enorme interés que presentan los derivados de 2-arilpirrolidina, en la recta final de la presente Tesis Doctoral nos planteamos estudiar otros tipos de reacciones de funcionalización C-H de este tipo de derivados.

2.6.1 Halogenación

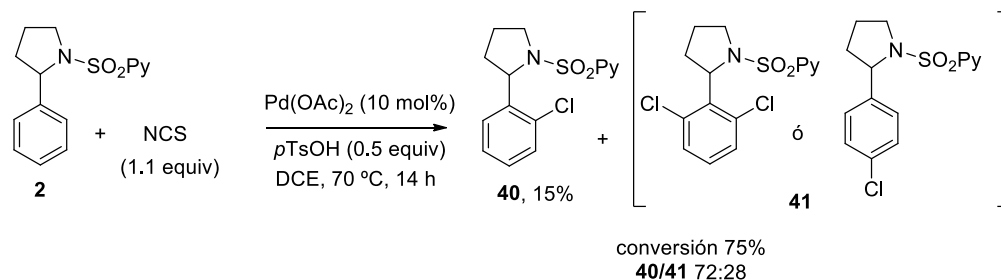
En primer lugar, basándonos en los trabajos descritos por Sanford⁷⁹ y Webster⁸⁰, nos planteamos el estudio de la reacción de *orto*-halogenación. La importancia de esta reacción reside en que numerosos compuestos naturales y biológicamente activos poseen haloarenos en su estructura,⁸¹ así como numerosas moléculas utilizadas en ciencia de materiales o en la industria. Así, se estudió la reacción del sustrato modelo **2** con *N*-clorosuccinimida (NCS, 1.1 equivalentes) utilizando un 10 mol% de acetato de paladio como catalizador y como aditivo 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico⁸² a 70 °C (Esquema 2.27). Después de 14 horas se observó en el crudo de la reacción la formación de dos productos diferentes **40** y **41** con una conversión del 75% y una proporción relativa 72:28 (dato obtenido mediante la integración de las señales correspondientes a los protones bencílicos en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción). Debido a la difícil separación de ambos compuestos mediante columna cromatográfica convencional solo se pudo aislar el compuesto mayoritario puro con un rendimiento del 15%, el cual se identificó como el producto de mono-halogenación deseado.

⁷⁹ D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2523.

⁸⁰ R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5524.

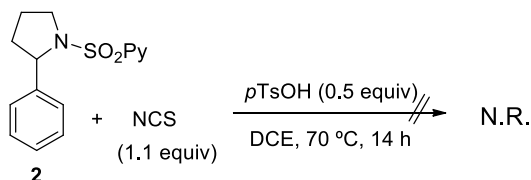
⁸¹ G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1441.

⁸² Es conocido que el uso de especies ácidas producen un aumento en la electrofilia del paladio, debido al intercambio de los ligandos unidos a éste, facilitando así la etapa de carbometalación. Véase: M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586.



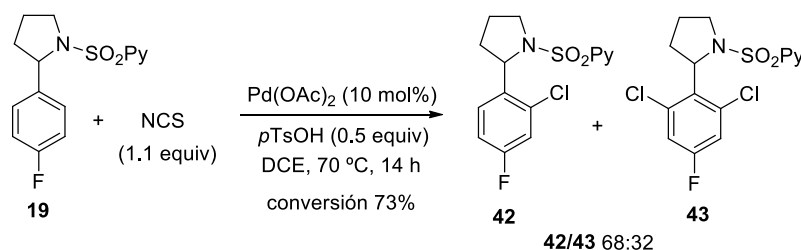
Esquema 2.27

Considerando que el compuesto minoritario **41** podría ser bien el producto de doble *orto*-cloración o bien un producto de cloración en la posición *para*, éste último como resultado de una cloración electrófila no catalizada, decidimos efectuar un experimento control en ausencia de catalizador de paladio para confirmar o descartar esta última posibilidad. Como se muestra en el Esquema 2.28 la fenilpirrolidina **2** se mostró inerte al tratarse con NCS en ausencia de paladio manteniendo el resto de condiciones inalteradas.



Esquema 2.28

En cambio, la cloración catalizada por paladio del sustrato **19**, que presenta la posición *para* bloqueada con un átomo de flúor, condujo a una mezcla 68:32 de los productos **42** y **43**, cuya separación por cromatografía no fue posible, con una conversión del 73% (Esquema 2.29). La naturaleza diclorada de los compuestos **41** y **43** fue confirmada posteriormente mediante espectrometría de masas.



Esquema 2.29

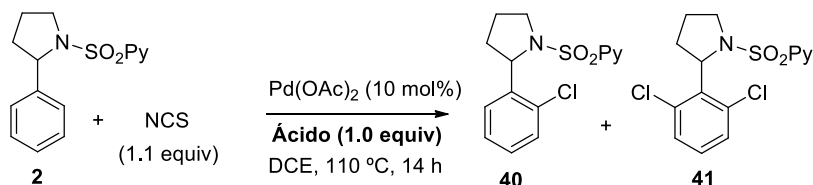
Con objeto de aumentar la reactividad (en los casos anteriormente examinados la conversión no superaba el 75%) y lograr una mejor selectividad hacia el producto de mono-sustitución, decidimos realizar un pequeño estudio de optimización variando los diferentes parámetros de reacción.

En primer lugar, comprobamos que un aumento de temperatura no afectaba ni a la reactividad ni a la selectividad. Cuando ésta se aumentó a 110 °C se observaron valores de reactividad (78% de conversión) y selectividad (mono-/di-cloración = 75:25) casi idénticos a los observados previamente a 70 °C. A continuación nos centramos en variaciones en la naturaleza del ácido de Brönsted que se emplea como aditivo, ya que hay precedentes bibliográficos que demuestran que la naturaleza y cantidad de este tipo de especies puede afectar a la reactividad.⁸³ Como se muestra en la Tabla 2.4, cuando se incrementó de 0.5 equivalentes a 1 equivalente la cantidad de pTsOH la conversión aumentó a un 85%, pero también aumentó la proporción del producto de di-cloración **41** (mono/di = 56:44, entrada 1). Esta proporción tan alta de producto de di-cloración en presencia de un solo equivalente de NCS sugiere que el 1,2-dicloroetano (DCE) empleado como disolvente estaba actuando también como fuente de cloro. En ese sentido existen precedentes en la bibliografía en los que dicho disolvente actúa como fuente activa de cloro en reacciones de activación C–H.⁸⁴ Cuando se utilizó ácido trifluoroacético (1 equivalente) en lugar de pTsOH se obtuvo una mezcla de diferentes compuestos difíciles de analizar mediante ¹H-RMN (entrada 2), lo que nos hizo sospechar que podrían estar teniendo lugar procesos competitivos de trifluoroacetoxilación en la posición *orto* aromática, en los que la NCS podría estar desempeñando el papel de oxidante. Cuando se utilizó ácido tríflico se obtuvo con una conversión completa una mezcla 16:84 de los productos de mono- y di-cloración respectivamente (entrada 3). Por último, el uso de ácido piválico condujo a una mezcla compleja de productos acompañados de una cantidad sustancial del sustrato de partida sin reaccionar (~30%, entrada 4).

⁸³ X. Sun, G. Shan, Y. Sun, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4440.

⁸⁴ X. Chen, X. -S. Hao, C. E. Goodhue, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6790.

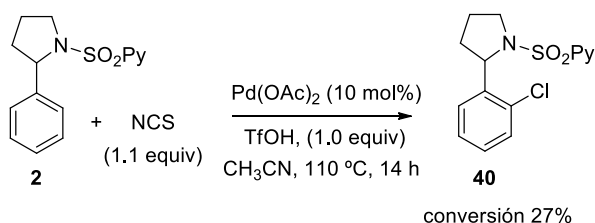
Tabla 2.4: Estudio de diferentes aditivos ácidos



Entrada	Ácido	Conversión (%) ^a	40/41
1	<i>p</i> TsOH	85	56:44
2	TFAA	-	- ^b
3	TfOH	>97	16:84
4	A. piválico	70	- ^b

^aConversiones y proporciones analizadas por ¹H-RMN. ^bCrudo de reacción complejo.

Habiendo identificado el ácido trifílico como el mejor aditivo en cuanto a reactividad, y habiendo observado que el disolvente también se comportaba como fuente de cloro, llevamos a cabo la reacción del sustrato **2** con 1.1 equivalentes de NCS, 1 equivalente de TfOH y 10 mol% de Pd(OAc)₂ en acetonitrilo a 110 °C (Esquema 2.30). Se observó en este caso la obtención exclusiva del producto de mono-cloración pero, desafortunadamente, con solo un 27% de conversión.



Esquema 2.30

Aunque el objetivo de obtener de manera selectiva los productos de mono-cloración continua activo en nuestro grupo,⁶⁰ paralelamente, teniendo en cuenta que el producto de

⁶⁰ Para ello, se planea llevar a cabo estudios con diferentes disolventes además de explorar el uso de catalizadores de cobre, que en nuestro grupo de investigación han dado buen resultado en

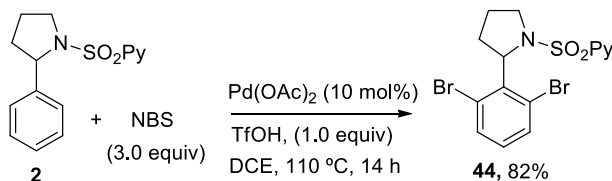
doble sustitución también presenta interés sintético, nos planteamos la obtención de manera selectiva del producto de di-*orto*-cloración. Para encontrar la cantidad óptima de agente de cloración se llevó a cabo la reacción del sustrato **2** en DCE como disolvente y aumentamos paulatinamente la cantidad de NCS (Tabla 2.5). Se observó que se alcanzaba una conversión completa hacia el producto di-clorado con el uso de 3 equivalentes de agente clorante (entrada 3). En estas nuevas condiciones el producto deseado **41** se aisló con un rendimiento del 73%.

Taba 2.5: Estudio en la cantidad de NCS utilizada en la reacción de doble *orto*-cloración

Entrada	Equiv NCS	Conversión (%) ^a	40/41 ^a	Rdto.(%)
1	2	>97	10:90	-
2	2.5	>97	6:94	-
3	3	>97	<2:>98	73% ^b

^aConversiones y proporciones analizadas por ¹H-RMN. ^bEn producto aislado tras purificación cromatográfica.

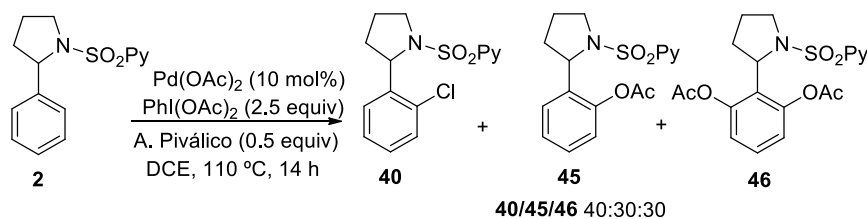
Ante este buen resultado, nos planteamos extender esta metodología a la reacción de di-bromación. Como se muestra en el Esquema 2.31, la reacción del sustrato **2** con 3 equivalentes de NBS, 1 equivalente de TfOH y 10 mol% de Pd(OAc)₂ en DCE a 110 °C, proporcionó de manera exclusiva el producto de di-bromación **44** con un rendimiento del 82%, sin que se detectara en este caso la presencia de productos de cloración debidos a la presencia de DCE.



Esquema 2.31

2.6.2 Acetoxilación

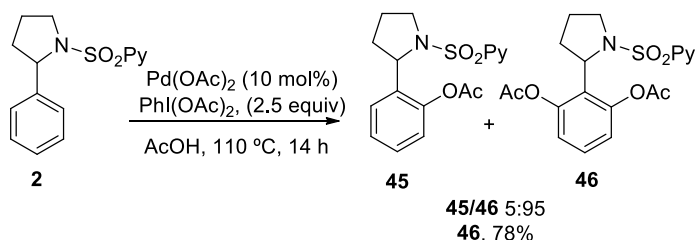
Igualmente, nos planteamos estudiar la reacción de *orto*-acetoxilación catalizada por paladio del sustrato modelo **2** empleando la especie de yodo hipervalente bisacetoxiidobenceno [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] como agente acetoxilante.⁸⁵ Inicialmente, el derivado de 2-fenilpirrolidina **2** se trató con 2.5 equivalentes de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en presencia de un 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y ácido píválico (0.5 equiv) como aditivo en DCE a 110 °C (Esquema 2.32). La reacción también se llevó a cabo en ausencia de este ácido para evaluar su influencia como aditivo, obteniéndose idénticos resultados en ambos casos. Tras 14 horas de reacción se observó la completa desaparición del sustrato de partida y la formación de tres nuevos productos en proporción relativa 40:30:30. Esta proporción se determinó por integración de las señales correspondientes al protón bencílico, que son fácilmente reconocibles tanto por desplazamiento químico como por multiplicidad en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. Sorprendentemente, el compuesto mayoritario se identificó como el compuesto monoclorado **40**, anteriormente obtenido en la reacción de cloración con NCS, mientras que los productos minoritarios se correspondían con los productos de mono y di-acetoxilación **45** y **46**.



Esquema 2.32

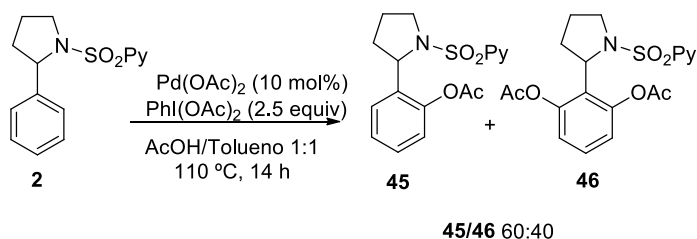
⁸⁵ Para ejemplos de acetoxilaciones C–H en sustratos aromáticos, véase: a) B. Liu, X. Huang, X. Wang, Z. Ge, R. Li, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 797, b) B. V. Subba Reddy, G. Narasimhulu, N. Umadevi, J. S. Yadav, *Tetr. Lett.* **2012**, 53, 6091.

Ya que la única fuente de cloro disponible era el disolvente empleado (DCE), se decidió reemplazar este por AcOH glacial que, a su vez, es un potencial agente acetoxilante. También se prescindió del uso de aditivos ácidos debido al cambio de disolvente. En estas nuevas condiciones se obtuvieron los productos de mono- y di-acetoxilación **45** y **46** con conversión completa y con una proporción 5:95 en la que el componente mayoritario era el producto de di-acetoxilación, que se aisló tras purificación cromatográfica con un rendimiento del 78% (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

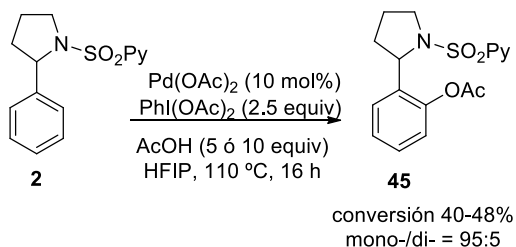
Para intentar obtener directamente el producto de mono-acetoxilación realizamos algunos cambios en los parámetros de la reacción. En primer lugar, utilizamos como disolvente una mezcla 1:1 de tolueno y AcOH glacial (Esquema 2.34), observándose una conversión completa y una notable mejora de la selectividad en la formación del producto de mono-acetoxilación **45**, que ahora se obtenía como componente mayoritario de la mezcla (mono-/di- =60:40). Sin embargo, esta mejora resultaba insuficiente como para considerarse un método con utilidad sintética práctica para la obtención del compuesto mono-acetoxilado (**45**).



Esquema 2.34

Observando que el exceso de ácido acético favorecía la formación del producto de di-acetoxilación, nos planteamos utilizar una cantidad menor de éste y utilizar otro disolvente

prótico de alto elevado punto de ebullición como el HFIP.⁸⁶ Por ello, estudiamos la reacción del sustrato modelo **2** con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.5 equiv) en presencia de 5 y 10 equivalentes de AcOH en HFIP (Esquema 2.35). Se observó en ambos casos la formación mayoritaria del compuesto de mono-acetoxilación, con tan solo un 5% de producto de di-acetoxilación, aunque desafortunadamente la conversión no superó el 50%.



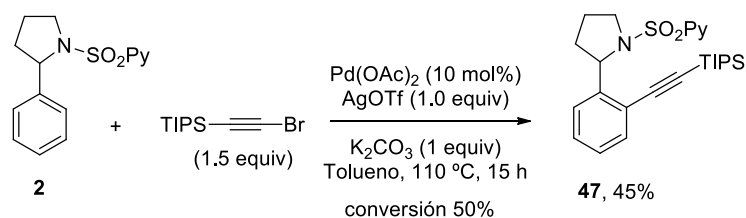
Esquema 2.35

2.6.3 Alquinilación

Otra reacción de gran interés sintético era la reacción de *orto*-alquinilación con bromo alquinos catalizada por paladio, ya que daba acceso a productos susceptibles de posterior funcionalización aprovechando la versatilidad del triple enlace. Tomando como condiciones iniciales las descritas por el grupo de Chatani,⁸⁷ llevamos a cabo la reacción del sustrato modelo **2** con el (bromoetnil)triisopropilsilano (1.5 equiv) en presencia de 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador, triflato de plata como oxidante (1 equiv) y carbonato potásico (1 equiv) en tolueno a 70 °C. Se obtuvo el producto deseado de mono-alquinilación **47** limpiamente pero con una conversión baja (34%). Para aumentar la reactividad aumentamos la temperatura a 110 °C lo que se tradujo en un aumento de la conversión hasta el 50%, aislándose el producto **47** con un rendimiento del 45% tras columna cromatográfica (Esquema 2.36).

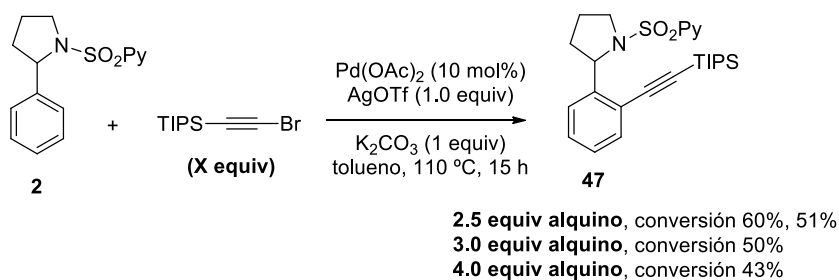
⁸⁶ Para el uso de HFIP en reacciones de activación C–H, véase: G. Yang, P. Lindovska, D. Zhu, J. Kim, P. Wang, R. -Y. Tang, M. Movassaghi, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10807.

⁸⁷ M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250.



Esquema 2.36

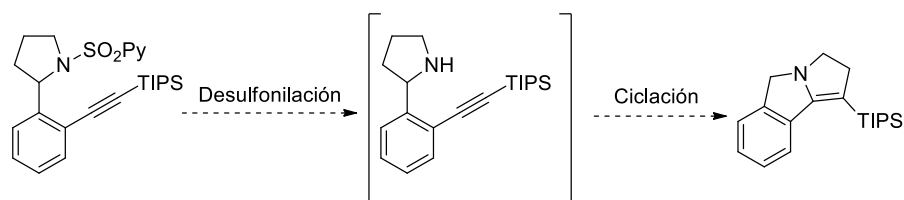
Para intentar mejorar este resultado, se realizó un breve estudio aumentando la cantidad de alquino (Esquema 2.37). Se observó que al emplear 2.5 equivalentes de alquino la conversión aumentó a un 60%, permitiendo obtener el producto **47** con un 51% de rendimiento. Sin embargo, el aumento a 3 equivalentes condujo a una conversión inferior (50%). Este impacto negativo se mantuvo al subir la cantidad de alquino hasta 4 equivalentes, observándose en este caso una conversión del 43%. Esta caída de la reactividad podría ser debida al carácter coordinante del alquino, atrapando el catalizador de paladio e impidiendo así la reacción de carbometalación.⁸⁸



Esquema 2.37

Esta reacción de alquilación seguirá estudiándose para mejorar los valores de conversión y rendimiento. Asimismo, se explorará la derivatización de los compuestos obtenidos mediante reacción de desulfonilación e hidroaminación intramolecular del triple enlace, que proporcionaría compuestos tricíclicos interesantes a nivel sintético (Esquema 2.38).

⁸⁸ M. T. Sorum, C. Chan, A. E. Harms, G. Rulhter, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698.

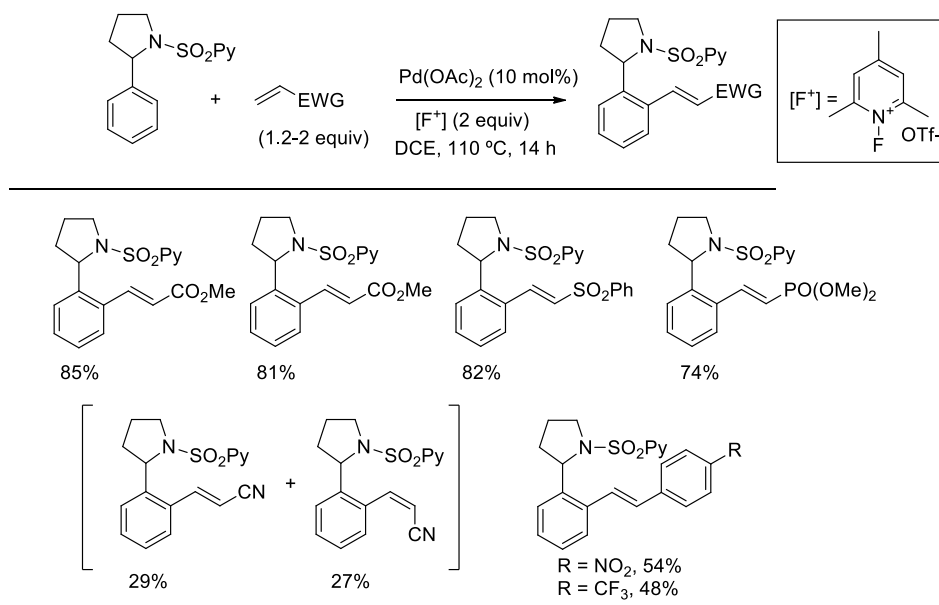


Esquema 2.38

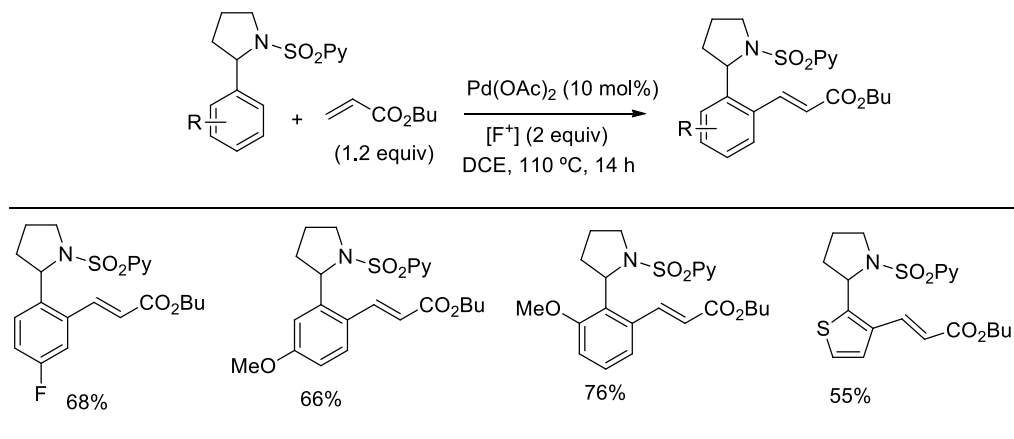
2.7 Conclusiones

- Se ha desarrollado un método muy eficaz para la reacción de alquienilación directa de 2-arilpirrolidinas catalizada por paladio(II) asistida por el grupo *orto*-director 2-piridil sulfonilo. La unidad coordinante SO₂Py ha resultado clave para alcanzar elevados niveles de reactividad y selectividad.

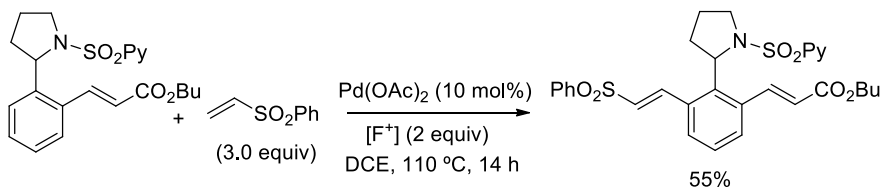
En presencia de [F⁺] como oxidante (en DCE a 110 °C) tiene lugar limpiamente la mono-olefinación de una gran variedad de *N*-(2-piridil)sulfonyl-2-arilpirrolidinas con olefinas monosustituidas deficientes electrónicamente tales como acrilatos, fenil vinyl sulfona, vinilfosfonato de dimetilo o acrilonitrilo. La reacción también tiene lugar con olefinas menos activadas como los derivados de estireno, especialmente aquellos portadores de sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático.



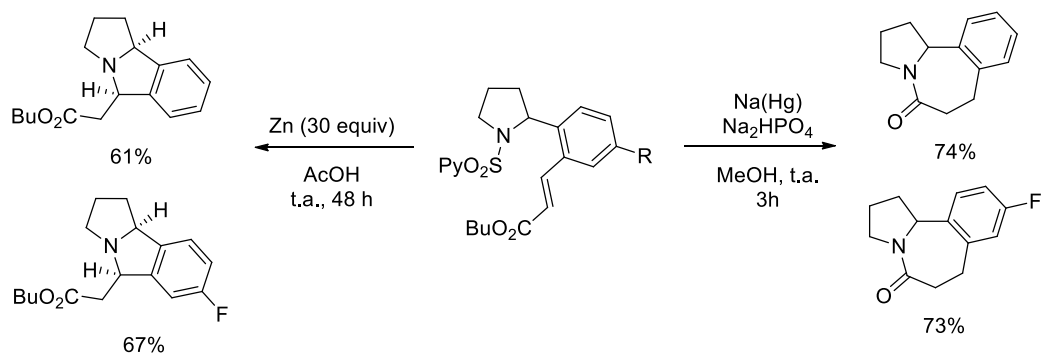
- La versatilidad estructural con respecto a la sustitución en el anillo aromático del derivado de 2-arylpirrolidina también es muy amplia, tolerando sustituyentes tanto electrón-donadores como electrón-aceptores en las posiciones *orto*, *meta* o *para* e incluso pirrolidinas 2-heteroaryl-sustituidas.



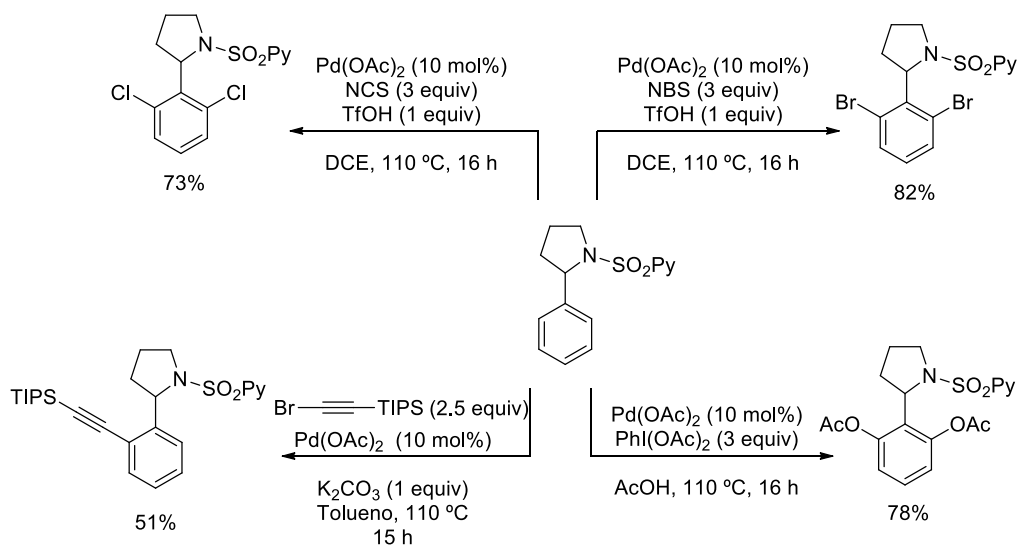
- La elevada reactividad proporcionada por este sistema catalítico permite el acceso a productos de di-*orto*-olefinación asimétricamente sustituidos, mediante una doble alquienilación secuencial con dos olefinas diferentes.



- La desprotección del grupo director puede llevarse a cabo mediante dos procesos diferentes: a) la utilización de Zn en medio ácido proporciona derivados de benzopirrolizidina; b) la reacción con amalgama de sodio en medio tamponado conduce a compuestos lactámicos tricíclicos con fusión de tipo [5,7,6].



- Se ha iniciado el desarrollo de otras reacciones de *orto*-funcionalización directa catalizadas por paladio de 2-arilpirrolidinas, tales como la halogenación, acetoxilación y alquilación de la *N*-(2-piridil)sulfonyl-2-fenilpirrolidina con buenos rendimientos.



CAPÍTULO 3:

REACCIÓN DE ALQUENILACIÓN DE BENCIL Y FENETILSULFONAS

3 Reacción de alquenilación de bencil y fenetilsulfonas

3.1 Uso de grupos coordinantes basados en funciones de azufre en procesos de activación C–H

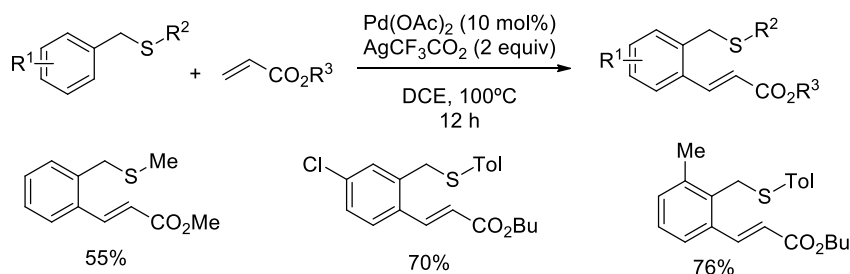
Como se ha mencionado en la introducción de la presente Tesis Doctoral, la funcionalización selectiva de enlaces C–H ha despertado un extraordinario interés en las dos últimas décadas. El empleo de grupos directores se ha convertido en la estrategia más utilizada para lograr la selectividad deseada en sustratos que carecen de una fuerte diferenciación estérica o electrónica, o bien para vencer la reactividad natural del sustrato y lograr así una selectividad complementaria. En particular, el uso de grupos directores que sean químicamente versátiles presentan un valor añadido ya que proporcionan un elemento adicional para la posterior diversificación del producto final así como se transformación en arquitecturas moleculares presentes en productos naturales o con actividad biológica.

La inmensa mayoría de los grupos directores están basados en funciones nitrogenadas tales como heterociclos (piridina, oxazolinas), amidas, iminas, nitrilos, grupos azo... o bien oxigenadas tales como ácidos carboxílicos o alcoholes. Sin embargo, el empleo de grupos directores basados en funciones de azufre ha sido mucho menos explorado a pesar de la conocida versatilidad sintética que presentan grupos funcionales como tioéteres, sulfóxidos o sulfonas. Muy probablemente, la posibilidad de “envenenar” al metal debido a una coordinación fuerte en el caso de tioéteres o sulfóxidos, así como la susceptibilidad de estas funciones de oxidarse en presencia de oxidantes fuertes, o bien el fuerte carácter desactivante de las sulfonas, se encuentran entre las causas de esta escasez de precedentes. De hecho, solo recientemente estas funciones de azufre se han ido incorporando como grupos directores en el campo de la funcionalización C–H. En esta sección se discutirán las contribuciones más significativas sobre el uso de tioéteres, sulfóxidos y sulfonas como grupos coordinantes en la funcionalización de arenos y heteroarenos.⁸⁹

⁸⁹ En menor medida se han utilizado otros grupos directores basados en el azufre tales como sulfoximinas, sulfonatos o ácidos sulfónicos. Para ejemplos seleccionados, véase: a) K. Parthasarathy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4896; b) Y. Dong, G. Liu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8066; c) M. Bera, A. Maji, S. K. Sahoo, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8515.

3.1.1 Tioéteres como grupos directores

Al inicio de esta Tesis Doctoral aparecieron los primeros ejemplos, desarrollados por el grupo de Zhang. En concreto, en el año 2012, este grupo investigador describió la *orto*-arilación catalizada por paladio de bencil *p*-tolil tioéteres con aril trifluoroboratos⁹⁰ y la *orto*-alquienilación de estos mismos derivados con acrilatos, también catalizada por paladio.⁹¹ El Esquema 3.1 recoge la reacción de *orto*-olefinación, siendo destacable que la metodología está restringida al uso de acrilatos como agente olefinante.



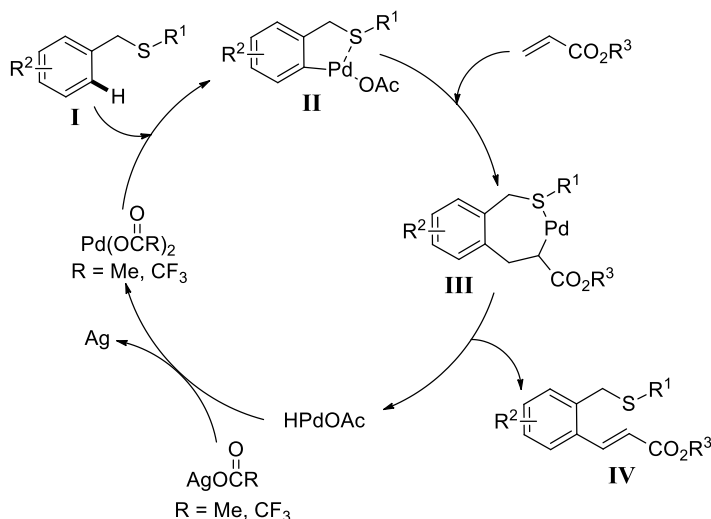
Esquema 3.1

Como se observa en el Esquema 3.2, el mecanismo propuesto por el grupo de Zhang se basa en una catálisis Pd^{II}/Pd^0 que se inicia con una *orto*-paladación del sustrato de partida **I** asistida por el tioéter coordinante para dar el paladaciclo **II**. Apoyándose en la observación de que los sustratos pobres en electrones son menos reactivos que los ricos en electrones, los autores proponen un mecanismo de paladación electrófila, aunque no descartan que la ciclopaladación pudiera producirse mediante un proceso concertado de metalación-desprotonación⁹². Posteriormente, el intermedio **II** reaccionaría con la olefina según un proceso tipo Heck vía inserción migratoria 1,2, formando el intermedio **III**, que evoluciona hacia la formación del producto deseado **IV** mediante β eliminación de hidrógeno. En esta etapa se forma un hidruro de paladio que, tras eliminación reductora, forma una especie de Pd^0 , la cual se oxida gracias al trifluoroacetato de plata para recuperar una especie de Pd^{II} que entra de nuevo en el ciclo catalítico.

⁹⁰ J. Yao, M. Yu, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3205.

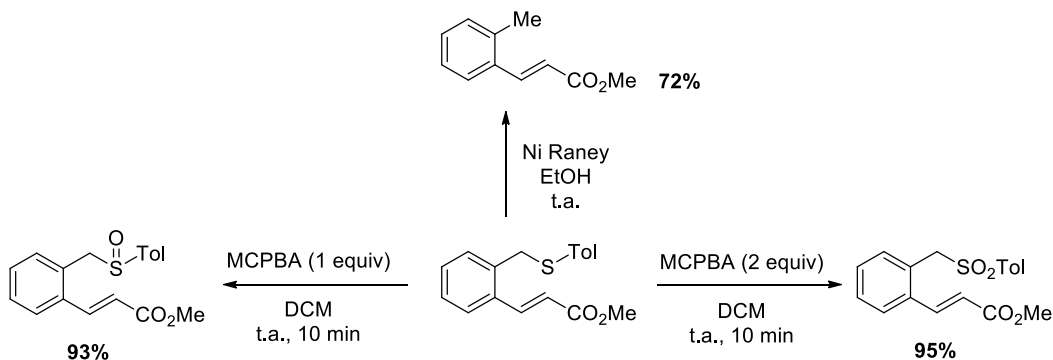
⁹¹ M. Yu, Y. Xie, C. Xie, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2164.

⁹² D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.



Esquema 3.2

Finalmente, los autores describen la transformación de la función tioéter en los productos olefinados, ya sea mediante su eliminación directa con Niquel Raney o la oxidación tanto a sulfóxido como a sulfona (modulando la cantidad de oxidante empleada, Esquema 3.3).

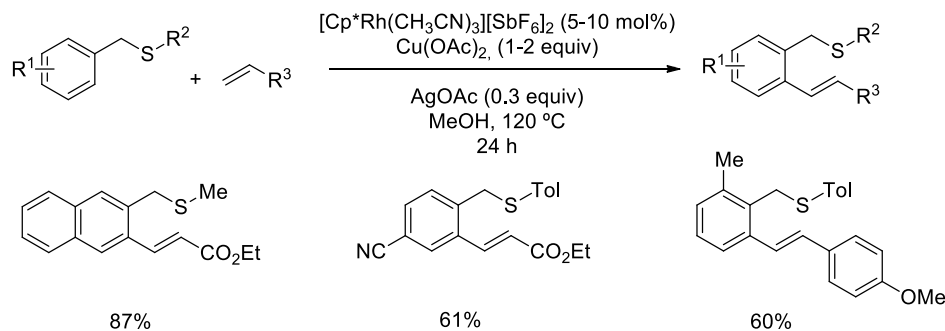


Esquema 3.3

En 2013, el grupo de Shi describió un trabajo muy similar, utilizando una especie de rodio como catalizador,⁹³ metal que presenta una diferente reactividad al paladio y permite

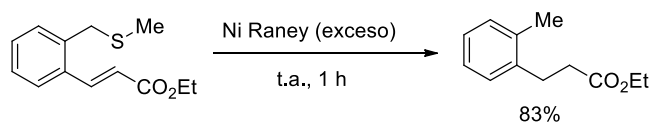
⁹³ X. -S. Zhang, Q. -L. Zhu, Y. -F. Zhang, Y. -B. Li, Z. -J. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11898.

el uso de cargas catalíticas más bajas y el empleo de una mayor variedad de olefinas.⁹⁴ En particular, los autores demostraron que el método toleraba no solo acrilatos sino también olefinas menos activadas de tipo estireno (Esquema 3.4). El mecanismo propuesto para esta reacción difiere del propuesto por Zhang en que, en este caso, se postula un proceso concertado de metalación/desprotonación para la etapa de ciclometalación, mientras que Zhang y colaboradores proponían un mecanismo de metalación electrófila.



Esquema 3.4

Tras obtener los correspondientes compuestos olefinados, los autores llevan a cabo la reacción de dichos compuestos con Ni/Raney, produciéndose tanto la eliminación del grupo tioéter como la reducción del doble enlace (Esquema 3.5).



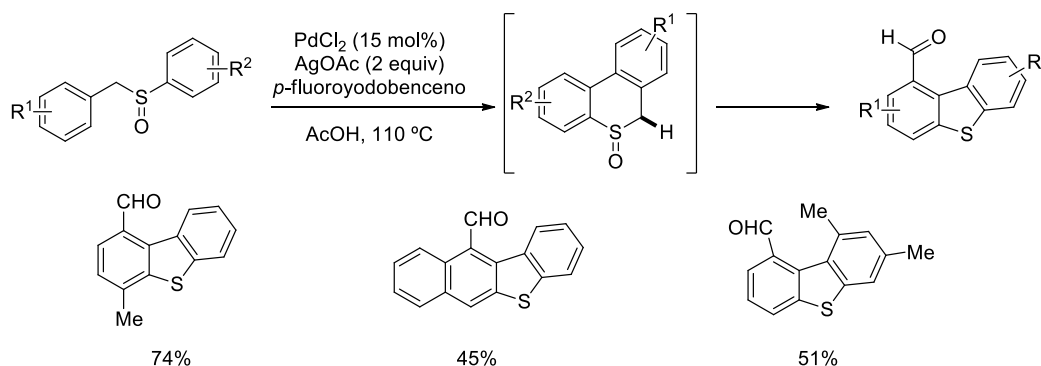
Esquema 3.5

3.1.2 Sulfóxidos como grupos directores

En lo que se refiere al uso de sulfóxidos como grupos directores en activación C–H, en el año 2011 aparecieron varios trabajos importantes en esta área. El primero de ellos, descrito por el grupo de Antonchick, describe la ciclación de bencil aril tioéteres

⁹⁴ Para una revisión bibliográfica en activación C–H catalizada por rodio véase: D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814.

catalizada por paladio para dar dibenzotiofenos, una reacción de acoplamiento cruzado deshidrogenativa que implica una doble funcionalización C–H^{95,96} (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

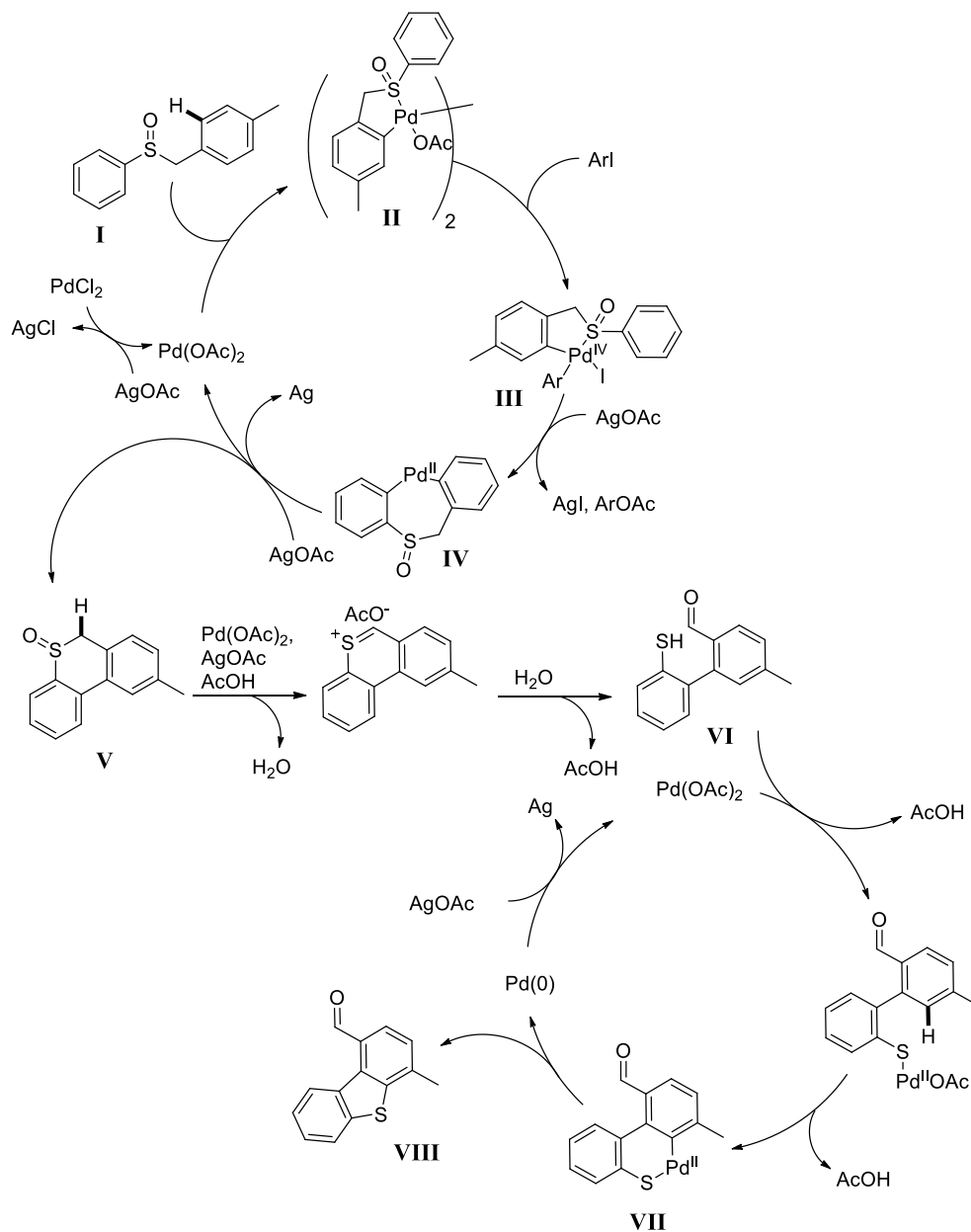
Los autores proponen dos posibles mecanismos para las dos etapas de esta reacción (Esquema 3.7). La primera etapa transcurriría mediante un ciclo catalítico de $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$, que se iniciaría por un ataque electrófilo de Pd^{II} , dirigido por la función de azufre, para dar el complejo de ciclopaladación **II**. La adición oxidante posterior del yodoareno proporcionaría el complejo de Pd^{IV} **III** el cual evolucionaría mediante eliminación reductora seguida de una segunda activación C–H para generar el paladaciclo **IV** junto con el correspondiente acetato arílico. El intermedio **IV** experimentaría una nueva eliminación reductora formando el sulfóxido cíclico **V** y una especie de Pd^0 que se oxidaría a la especie de Pd^{II} catalíticamente activa por reacción con AgOAc .

La especie **V** entraría en el segundo ciclo catalítico sufriendo una transposición de Pummerer promovida por AgOAc y AcOH . A continuación, la coordinación de la especie de Pd^{II} al átomo de azufre y subsiguiente activación C–H conduciría al paladaciclo **VII** que tras experimentar una eliminación reductora formaría el producto deseado **VIII** y una especie de Pd^0 , la cual se oxida a la especie catalíticamente activa de Pd^{II} gracias al acetato

⁹⁵ R. Samanta, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5217.

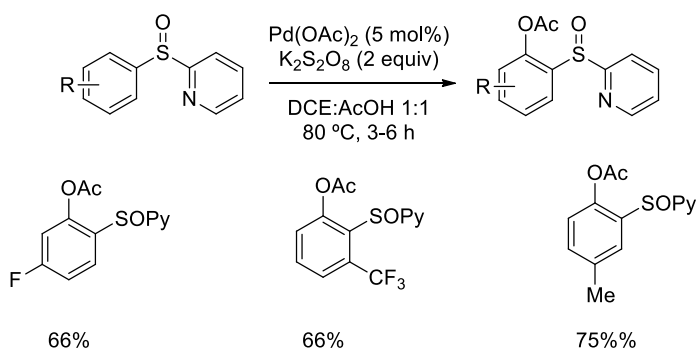
⁹⁶ Esta estrategia representa uno de los procedimientos sintéticos ideales para la funcionalización de enlaces C–C debido a su elevada economía atómica. Para una revisión bibliográfica sobre acoplamientos cruzados deshidrogenativos, véase: a) Y. Wu, J.- Wang, F. Mao, F. Y. Kwong, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 26; b) N. Gulzar, B. Schweitzer-Chaput, M. Klussmann, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 2778.

de plata. Es interesante destacar que este segundo ciclo catalítico, a diferencia del primero, estaría basado en una catálisis $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$.



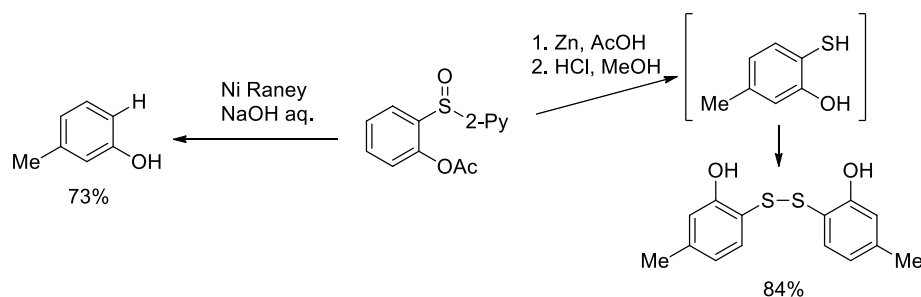
Esquema 3.7

El grupo de Mancheño publicó ese mismo año la acetoxilación de arenos catalizada por paladio utilizando el grupo 2-piridilsulfóxido como grupo director.⁹⁷ Como se observa en el Esquema 3.8, la reacción tiene lugar en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador (5 mol%), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante estequiométrico (2 equivalentes) y exceso de AcOH como agente acetoxilante (mezcla 1:1 de DCE/ AcOH como disolvente). Además de la completa *orto*-regioselectividad, un aspecto muy destacable de este método es la elevada selectividad hacia los productos de mono-acetoxilación. Asimismo, la reacción mostró una gran versatilidad en cuanto a la sustitución en el anillo aromático y una amplia tolerancia funcional.



Esquema 3.8

Además de su eliminación con Ni-Raney, el grupo 2-piridilsulfóxido de los productos finales se transformó en otras agrupaciones funcionales tales como tioles o disulfuros, elevando así su versatilidad sintética (Esquema 3.9).



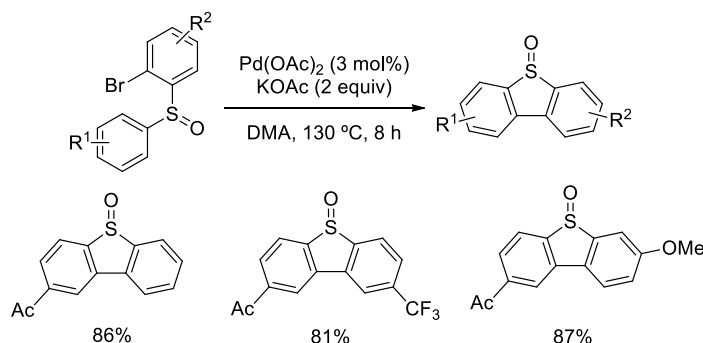
Esquema 3.9

⁹⁷ H. Richter, S. Beckendorf, O. G. Mancheño, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295.

Capítulo 3

Simultáneamente a la publicación de este trabajo, nuestro grupo investigador describió la reacción de *orto*-olefinación catalizada por paladio de 2-piridilsulfóxidos con alquenos pobres en electrones,⁵⁶ así como la *orto*-arilación directa catalizada por paladio de 2-piridilsulfóxidos con reactivos de boro.⁵⁷ Ambos métodos se han concretado con detalle en la introducción de la presente Tesis Doctoral (Capítulo 1).⁹⁸

Dos años más tarde, en el año 2013, la profesora Françoise Colobert y colaboradores publicaron dos metodologías de funcionalización C–H utilizando el grupo sulfóxido como grupo director. El primer trabajo describía la reacción de arilación intramolecular directa de 2-bromo-diaril sulfóxidos catalizada por paladio, para dar *S*-óxidos de dibenzotiofeno con buenos rendimientos (Esquema 3.10).⁹⁹



Esquema 3.10

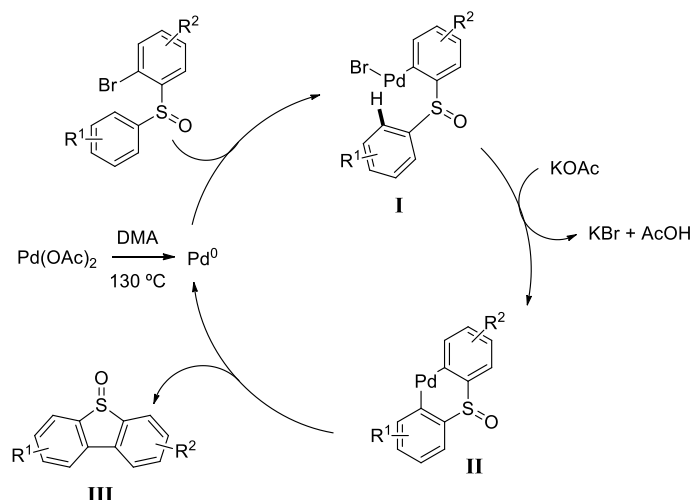
El Esquema 3.11 muestra la hipótesis mecanística planteada por los autores. La reacción comenzaría con una reducción térmica del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a una especie de Pd^0 , la cual llevaría a cabo una adición oxidante en el enlace Ar–Br del sustrato de partida para formar el intermedio **I**. A continuación se produciría una activación C–H formándose el paladaciclo de 6 miembros **II**, que posteriormente sufriría una eliminación reductora obteniéndose así el producto deseado **III** y regenerándose la especie de Pd^0 catalíticamente activa.

⁵⁶ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

⁵⁷ A. Romero-Revilla, A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9525.

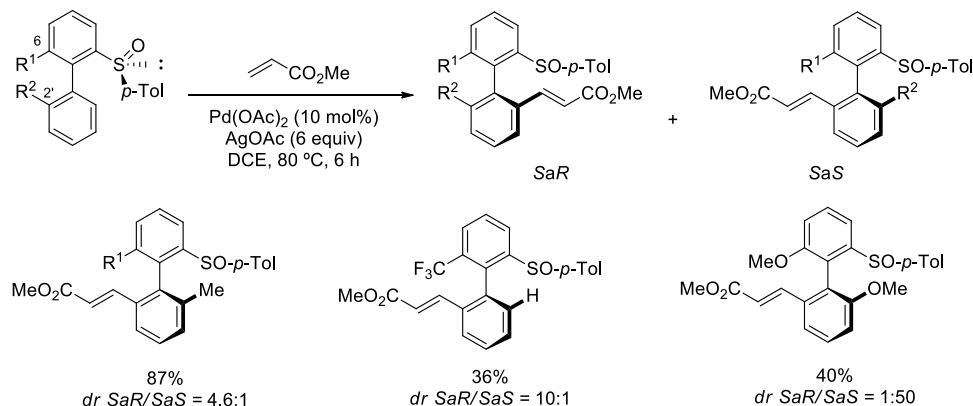
⁹⁸ El grupo de Zhang también describió la *orto*-alquencilación y *orto*-arilación de 2-piridilsulfóxidos: M. Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4987.

⁹⁹ T. Wesch, A. B. Brehier, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2490.



Esquema 3.11

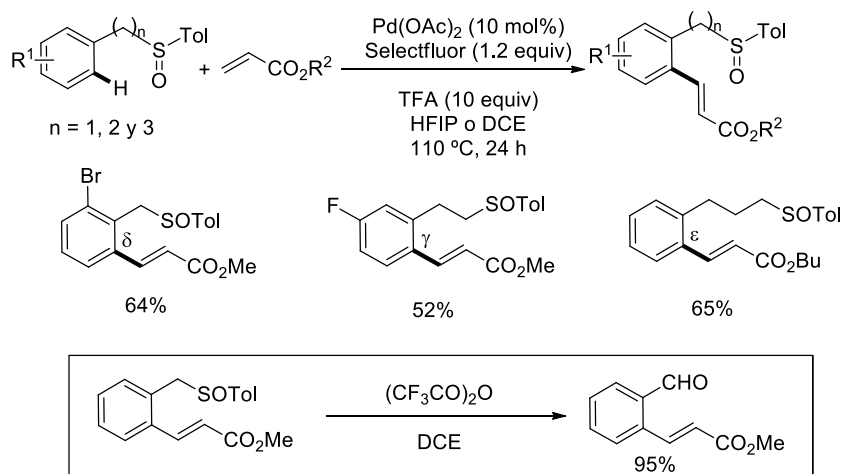
El segundo trabajo publicado por el grupo de Colobert describe la alquenilación catalizada por paladio de bifenil *p*-tolil sulfóxidos con acrilatos. Gracias a la naturaleza quiral de grupo sulfóxido, se obtuvieron los productos finales como atropoisómeros con una diastereoselectividad entre moderada y excelente (Esquema 3.12).¹⁰⁰ Los autores observaron que al incorporar un sustituyente en la posición C6 del anillo aromático portador del sulfóxido se producía una disminución de la reactividad pero un aumento notable en el control de la diastereoselectividad del proceso, que era máximo cuando ambos arilos se encontraban sustituidos en las posiciones 6 y 2'.



Esquema 3.12

¹⁰⁰ T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2139.

Durante el transcurso de esta Tesis Doctoral, en el año 2014, el grupo de Zhang demostró que el propio grupo *p*-tolilsulfóxido (*p*TolSO) es un excelente grupo director en la reacción de *orto*-olefinación de arenos en posiciones remotas (δ , γ o ε) de bencil-, fenetil- o fenilpropil-*p*-tolilsulfóxidos (Esquema 3.13).¹⁰¹ Este método permite la incorporación de varios acrilatos en anillos aromáticos diferentemente sustituidos con grupos dadores o atractores de electrones, incluyendo F, Cl o Br. Al igual que en los casos anteriores, se demostró que los sulfóxidos olefinados resultantes podían transformarse fácilmente en otras funciones tales como aldehídos o alcoholes mediante reacción de Pummerer.



Esquema 3.13

Los autores fueron capaces de cristalizar y caracterizar mediante difracción de rayos X los paladadiclos resultantes al tratar el bencil *p*-tolilsulfóxido y el fenetil *p*-tolilsulfóxido con cantidades estequiométricas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de 1 equivalente de TFA (Figura 3.1). Estos complejos demuestran que es el azufre sulfinílico el átomo metal-coordinante en estos paladadiclos. Además, ambos complejos demostraron ser catalíticamente competentes en la reacción de olefinación, lo que sugiere con fuerza que participan como intermedios en dicha transformación.

¹⁰¹ B. Wang, C. Shen, J. Yao, H. Yin, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 46.

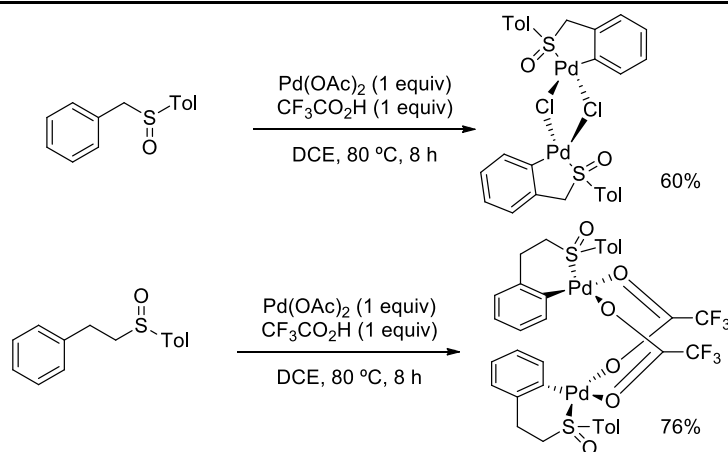
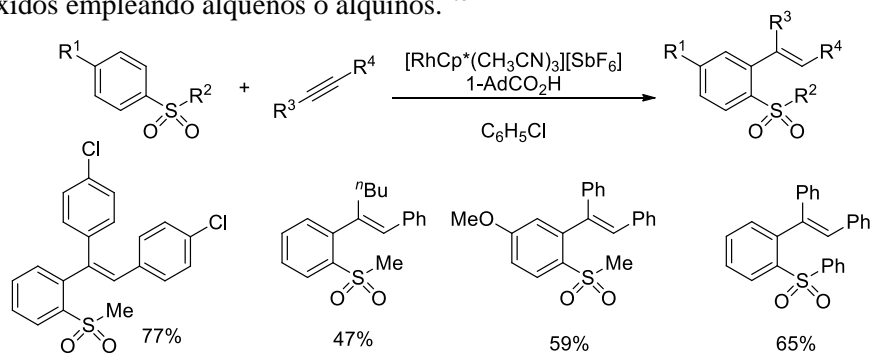


Figura 3.1: Paladaciclos intermedios aislados y caracterizados por el grupo de Zhang

3.1.3 Sulfonas como grupos directores

A pesar de la gran versatilidad sintética que presenta el grupo funcional sulfona en química orgánica tan solo hay dos trabajos recientes, ambos publicados en el año 2015, en los que se utiliza esta función como grupo director eficaz en reacciones de activación C–H. El primero de ellos fue desarrollado por Miura y colaboradores¹⁰² y describe la *orto*-olefinación C–H de arenos con alquinos catalizada por rodio, utilizando fenil y alquil sulfonas como grupos directores (Esquema 3.14). Previamente, el mismo grupo investigador había documentado la reacción de *orto*-olefinación catalizada por rodio de aril sulfóxidos empleando alquenos o alquinos.¹⁰³

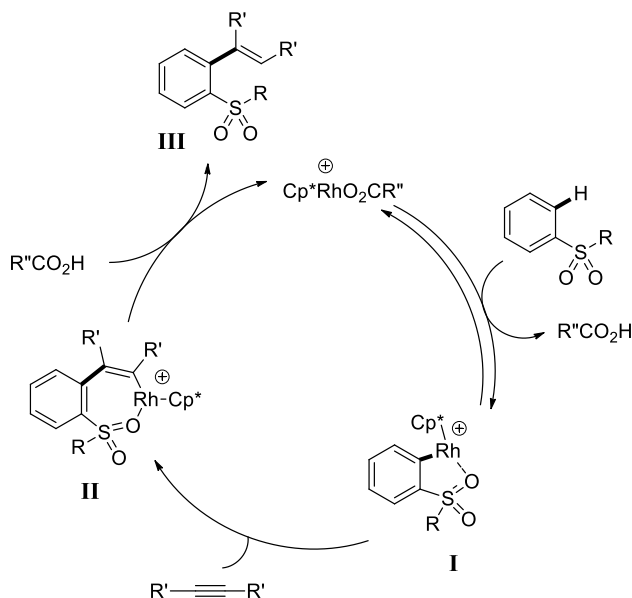


Esquema 3.14

¹⁰² K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron* **2015**, 71, 6506.

¹⁰³ K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1188.

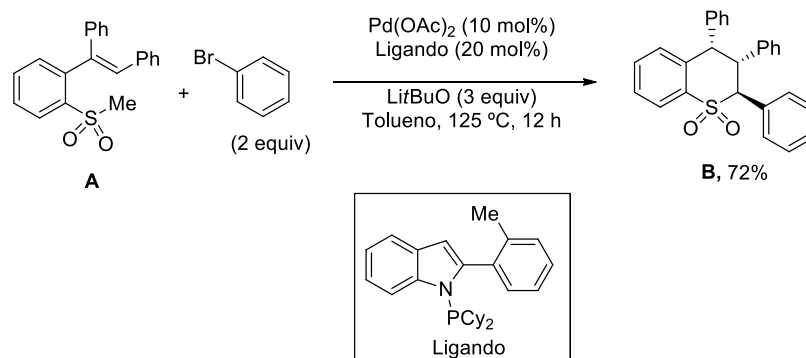
Los autores proponen la formación de un rodaciclo intermedio de 5 miembros, en el cual el oxígeno del grupo sulfona se coordina al metal, facilitando así la *orto*-funcionalización deseada. A partir de este complejo intermedio **I** la inserción del alquino en el enlace Rh–C formaría un nuevo rodaciclo de 7 eslabones **II** que evolucionaría por protonólisis del enlace carbono–metal para dar el producto de olefinación **III** (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

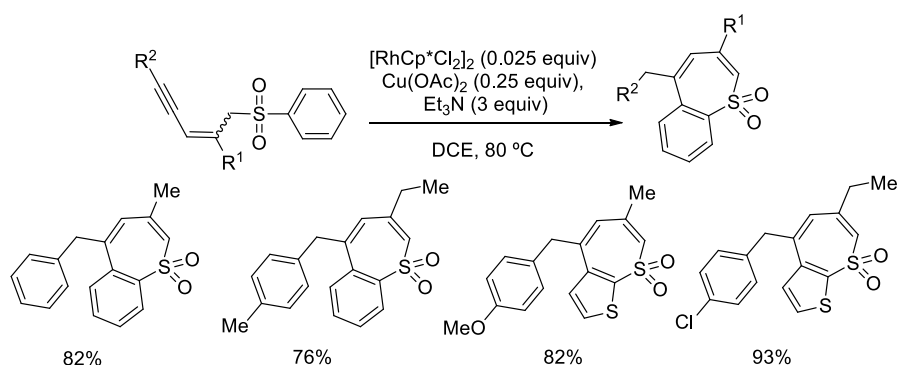
Finalmente, la presencia del grupo metilsulfonilo en los productos finales ha permitido su transformación posterior en derivados de 2-feniltiocromanos (Esquema 3.16). Esta transformación se logró de forma inesperada al aplicar el método de α -arilación de metil sulfonas descrito recientemente por Walsh.¹⁰⁴ El tratamiento de la sulfona olefinada **A** con bromobenceno en presencia de Pd(OAc)₂ (10 mol%) y un ligando de tipo aminofosfina conduce al producto de α -arilación que experimenta *in situ* una reacción de ciclación para dar el esqueleto de tiocromano **B**.

¹⁰⁴ B. Zheng, T. Jia, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1690.



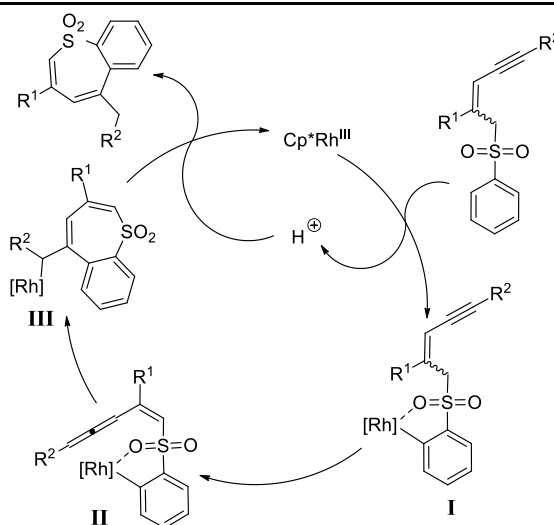
Esquema 3.16

El grupo de Zhou ha descrito la alquienilación intramolecular de arenos con 1,3-eninos catalizada por rodio para la formación de ciclos de 7 miembros (Esquema 3.17).¹⁰⁵ La reacción emplea 1,3-eninil fenil sulfonas como materiales de partida que en presencia de un catalizador de rodio sufren una *orto*-ciclorrodación asistida por el grupo sulfonilo, seguida de una migración 1,5 de hidrógeno promovida por la base y una inserción intramolecular del aleno generado en el enlace C–Rh, generando, tras protonólisis, sulfonas cíclicas derivadas de tiepina con buen rendimiento. Los autores también proponen en este caso un rodaciclo intermedio de 5 miembros estabilizado por coordinación del oxígeno de la sulfona al metal (Esquema 3.18).



Esquema 3.17

¹⁰⁵ D. Chen, G. Xing, H. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 947.



Esquema 3.18

3.2 Importancia de los derivados de indano

El indano, también conocido como benzociclopentano, es un hidrocarburo de 9 átomos de carbono que constituye un motivo estructural presente tanto en compuestos con actividad biológica,¹⁰⁶ como en organocatalizadores¹⁰⁷ y auxiliares quirales,¹⁰⁸ además de en compuestos utilizados en la química de materiales.¹⁰⁹ La Figura 3.2 muestra algunos ejemplos de moléculas basadas en el indano. Por ejemplo, el mutisiantol y el jungianol son dos sesquiterpenos aislados en los años 70 por el grupo de Bohlman.¹¹⁰ La tripartina,

¹⁰⁶ a) K. Shinozaki, H. Sato, T. Iwakuma, R. Sato, T. Kurimoto, K. Yoshida, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 401; b) V. Molteni, D. Rhodes, K. Rubins, M. Hansen, F. D. Bushman, J. S. Siegel, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2031; c) O. Uchikawa, K. Fukatsu, R. Tokunoh, M. Kawada, K. Matsumoto, Y. Imai, S. Hinuma, K. Kato, H. Nishikawa, K. Hirai, M. Miyamoto, S. Ohkawa, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4222; d) M. F. Gross, S. Beaudoin, G. Mc Naughton-Smith, G. S. Amato, N. A. Castle, C. Huang, A. Zou, W. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2849; e) S. -H. Kim, S. H. Kwon, S. -H. Park, J. K. Lee, H. -S. Bang, S. -J. Nam, H. C. Kwon, J. Shin, D. -C. Oh, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1834.

¹⁰⁷ B. V. S. Reddy, M. Swain, S. M. Reddy, J. S. Yadav, *RSC Adv.* **2013**, 3, 8756.

¹⁰⁸ L. Solà, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1559.

¹⁰⁹ a) A. C. Grimsdale, K. Mullen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5592; b) X. Zhu, H. Tsuji, K. Nakabayashi, S. -I. Ohkoshi, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16342.

¹¹⁰ a) F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1977**, 16, 239; b) F. Bohlmann, C. Zdero, N. Le Van, *Phytochemistry* **1979**, 18, 99.

compuesto aislado en el año 2003 de la bacteria *Streptomyces sp.* por el grupo de Oh,¹¹¹ es un inhibidor selectivo de la demetilasa de la lisina 9 de la histona H3.

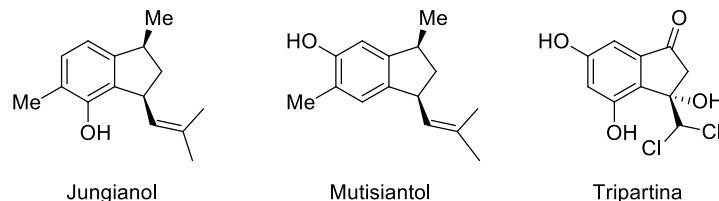


Figura 3.2: Compuestos de interés basados en la estructura de indano.

3.3 Métodos de síntesis de indanos

A continuación se describen los precedentes bibliográficos más representativos relativos a la construcción del esqueleto de indano. Pese a que los indanos son moléculas con un claro interés en química orgánica, existen pocos precedentes bibliográficos sobre el desarrollo de metodologías generales para la síntesis de indanos polisustituidos. Más bien, el gran número de precedentes existentes se refieren a la síntesis selectiva de una o unas pocas moléculas concretas con esqueleto de indano, sintetizadas fundamentalmente mediante procesos de transformación de grupos funcionales del propio esqueleto de indano convenientemente sustituido.¹¹²

3.3.1 Catálisis organometálica en síntesis de indanos

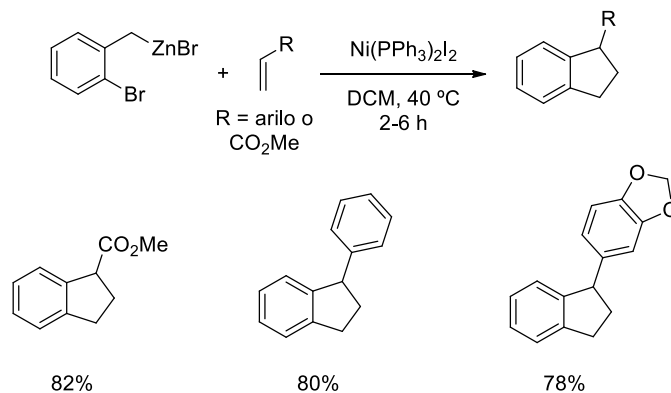
La gran mayoría de metodologías generales encontradas para la construcción del esqueleto de indano a partir de compuestos sencillos se enmarcan dentro de la catálisis organometálica, utilizando principalmente catalizadores de níquel y rodio.

En el año 2007 el grupo de Li describió la reacción entre el bromuro de *o*-bromobencilzinc y diferentes alquinos catalizada por Ni para proporcionar una batería de indenos diferentemente sustituidos.¹¹³ Esta metodología se extrapoló también al uso de alquenos, obteniendo en este caso indanos 1-sustituidos (Esquema 3.19).

¹¹¹ S. -H. Kim, So H. Kwon, S. -H. Park, J. K. Lee, H. -S. Bang, S. -J. Nam, H. C. Kwon, J. Shin, D. -C. Oh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1834.

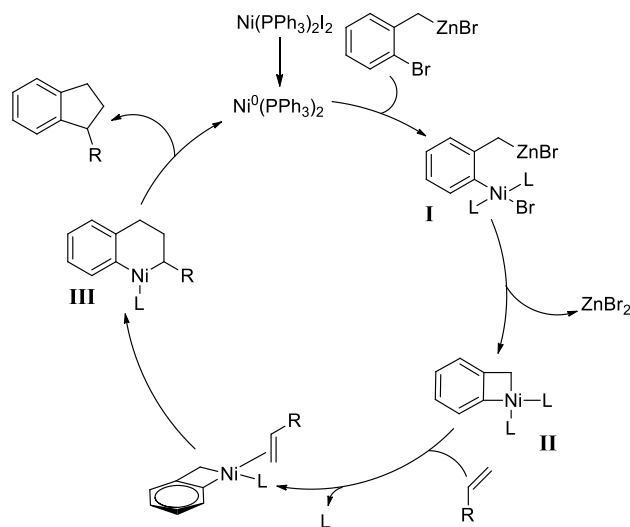
¹¹² a) D. Ma, H. Tian, H. Sun, A. P. Kozikowski, S. Pshenichkin, J. T. Wroblewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1195; b) O. Uchikawa, K. Fukatsu, R. Tokunoh, M. Kawada, K. Matsumoto, Y. Imai, S. Hinuma, K. Kato, H. Nishikawa, K. Hirai, M. Miyamoto, S. Ohkawa, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 4222; c) L. Solà, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1559.

¹¹³ R. Deng, L. Sun, Z. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5207.



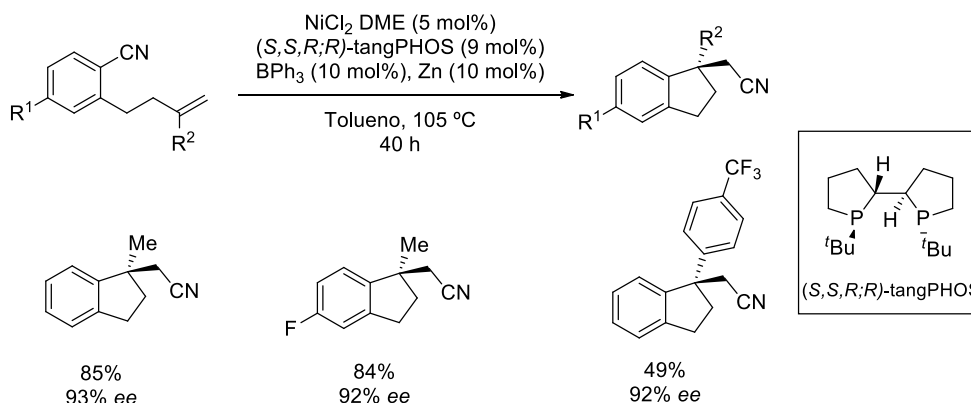
Esquema 3.19

El mecanismo que proponen los autores comenzaría con una reducción de la especie de Ni^{II} a una especie de Ni^0 catalíticamente activa por reacción con el reactivo organozincico de partida. A continuación, se produciría una adición oxidante en el enlace C–Br del compuesto de partida formándose el intermedio **I**, que evolucionaría mediante transmetalación al metalaciclo de 4 miembros **II**. La posterior coordinación del metal a la olefina seguida de una inserción regioselectiva conduciría al metalacíclo **III**, cuya eliminación reductora proporciona el indano deseado y una especie de Ni^0 , que vuelve a entrar en el ciclo catalítico (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

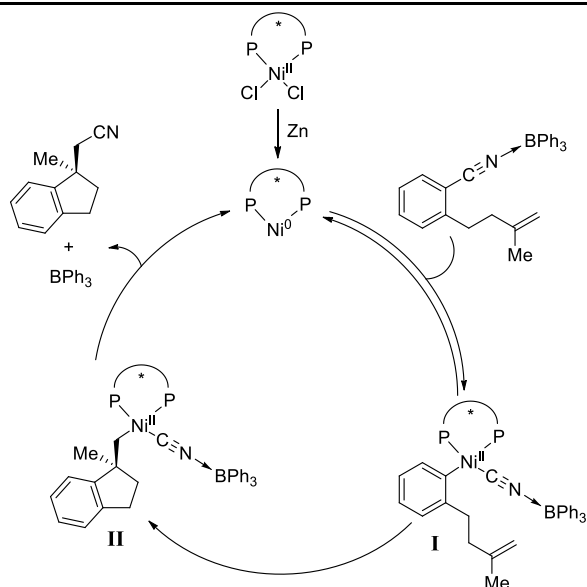
Un año más tarde, el grupo de Jacobsen describió la arilcianación de olefinas desactivadas catalizada por Ni, reacción que conduce a indanos 1,1-disustituídos.¹¹⁴ Esta elegante metodología permitió obtener los indanos deseados con elevados excesos enantioméricos en presencia de un ligando quiral de naturaleza bifosfina (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

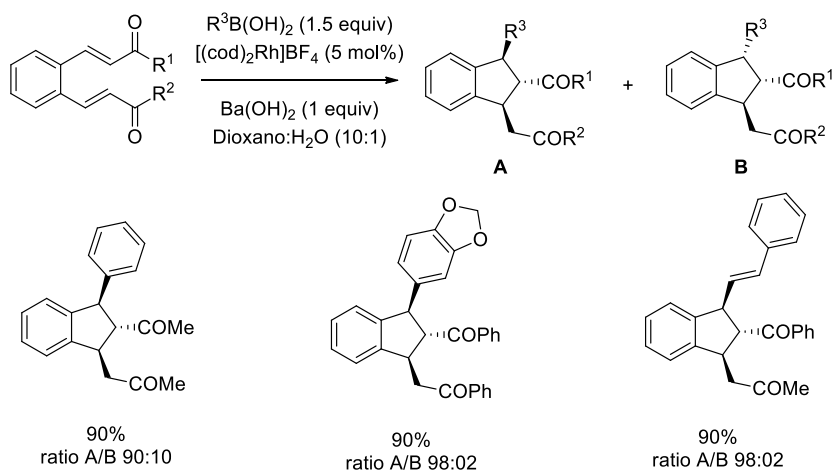
Los autores postulan un mecanismo por el cual el Ni^0 , generado a partir de Ni^{II} por reducción con Zn, se coordinaría al ligando bidentado, generando la especie catalíticamente activa que produciría una adición oxidante al enlace C–CN del producto de partida, previamente activado por la coordinación del ácido de Lewis (BPh_3) al grupo ciano (intermedio **I**). A continuación se produciría una inserción migratoria, generándose un nuevo enlace C–C entre el arilo y el carbono disustituído del alqueno. Este intermedio de reacción **II** evolucionaría mediante una eliminación reductora proporcionando el producto final y regenerándose la especie de Ni^0 activa (Esquema 3.22).

¹¹⁴ M. P. Watson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12594.



Esquema 3.22

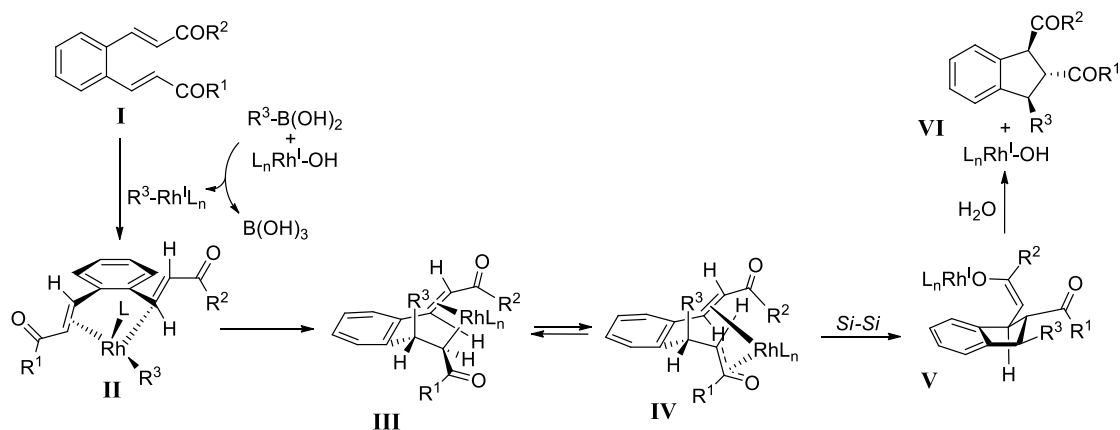
En el marco de la catálisis de rodio, el grupo investigador de Csáký describió en 2007 una reacción Tandem de adición de ácidos borónicos seguida de una adición de Michael intramolecular, que proporciona indanos 1,2,3-trisustituidos en disposición relativa *trans-trans* con elevada diastereoselectividad (Esquema 3.23).¹¹⁵



Esquema 3.23

¹¹⁵ C. Navarro, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217.

Para explicar la disposición relativa *trans-trans* de los tres sustituyentes los autores proponen un mecanismo de reacción basado en el modelo de estado de transición de tipo Heathcock (Esquema 3.24).¹¹⁶ Según este modelo, los sustituyentes de los intermedios **III** y **IV** deberían disponerse de tal forma que se minimicen las interacciones estéricas, controlándose esta estereoquímica gracias a la coordinación con el metal. De este modo, la adición de Michael intramolecular debería producirse a través de una aproximación de tipo *Si-Si*, proporcionando el intermedio **V** con la estereoquímica observada.



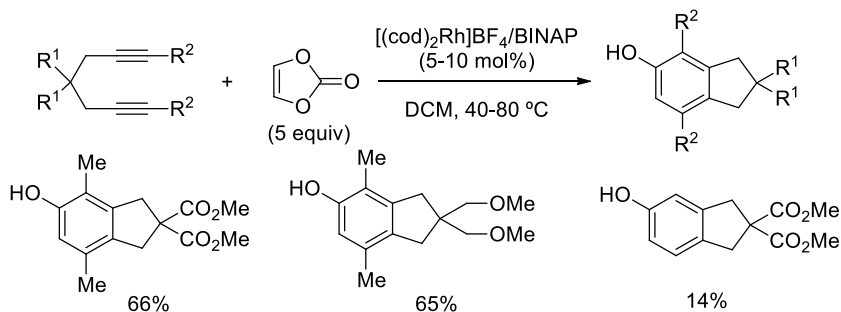
Esquema 3.24

En 2009 Tanaka y colaboradores describieron una cicloadición [2+2+2] entre diinos y carbonato de vinilideno catalizada por rodio, que produce indanos 2,2-disustituidos (Esquema 3.25).¹¹⁷

¹¹⁶ a) C. H. Heathcock, M. A. Hendreson, D. A. Oare, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3019;

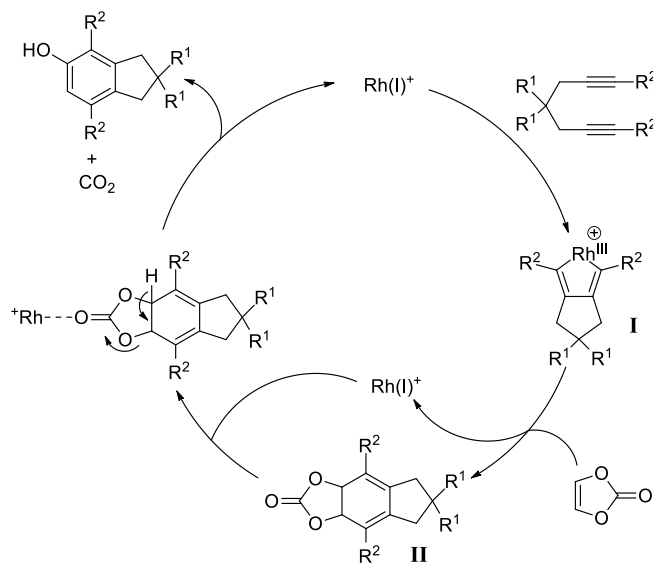
b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 157.

¹¹⁷ H. Hara, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1337.



Esquema 3.25

El mecanismo propuesto comenzaría con la reacción entre el sustrato de partida y una especie de rodio(I) catiónica catalíticamente activa, formando el rodaciclo intermedio **I**, que evolucionaría mediante una inserción del carbonato de vinilideno y una posterior eliminación reductora. La coordinación de la especie de rodio catiónica con el carbonilo del carbonato tricíclico **II** facilitaría la eliminación de CO_2 , obteniéndose el producto deseado y una especie de rodio(I) que entraría de nuevo en el ciclo catalítico (Esquema 3.26).

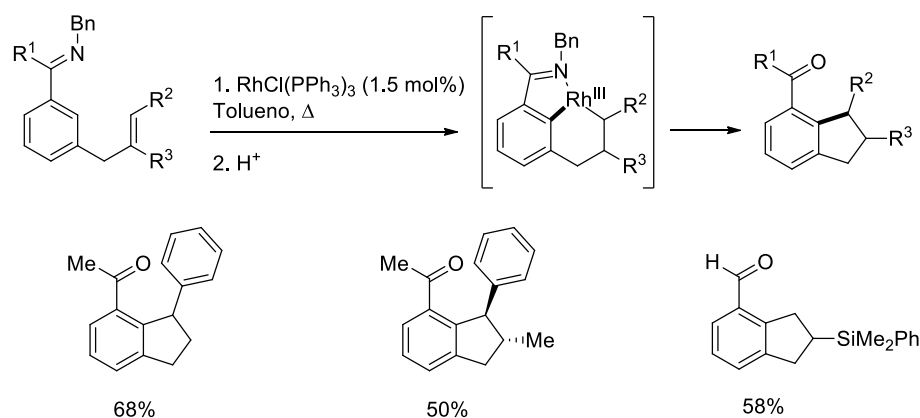


Esquema 3.26

3.3.2 Síntesis de indanos mediante métodos de activación C–H

La funcionalización directa de enlaces C–H de compuestos aromáticos constituye una herramienta muy atractiva para la construcción de esqueletos de indanos con diferente patrón de sustitución a partir de sustratos funcionalizados. Sin embargo, a pesar de ello, existen muy pocos precedentes bibliográficos sobre síntesis de indanos que empleen esta táctica. Los más relevantes se recogen a continuación.

En el año 2005, el grupo de Ellman describió la reacción de alquilación intramolecular de aril iminas catalizada por rodio. Se emplearon como materiales de partida aril iminas sustituidas en posición *meta* con grupos alilo, que en presencia de un catalizador de rodio (5 mol%) sufren una *orto*-ciclorodación asistida por el grupo imina seguida de una inserción intramolecular de la olefina en el enlace C–Rh, generando tras eliminación reductora los correspondientes indanos con diferente patrón de sustitución dependiendo de la sustitución del alilo de partida. El tratamiento ácido de las iminas resultantes proporciona los correspondientes aldehídos y cetonas con buenos rendimientos (Esquema 3.27).¹¹⁸

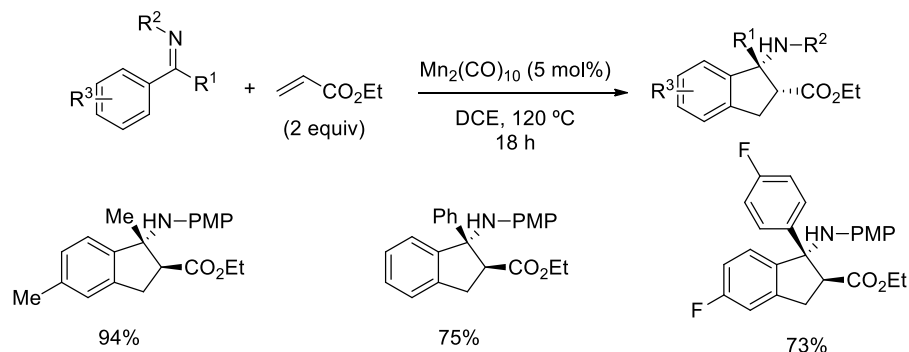


Esquema 3.27

¹¹⁸ R. K. Thalji, K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6775.

Capítulo 3

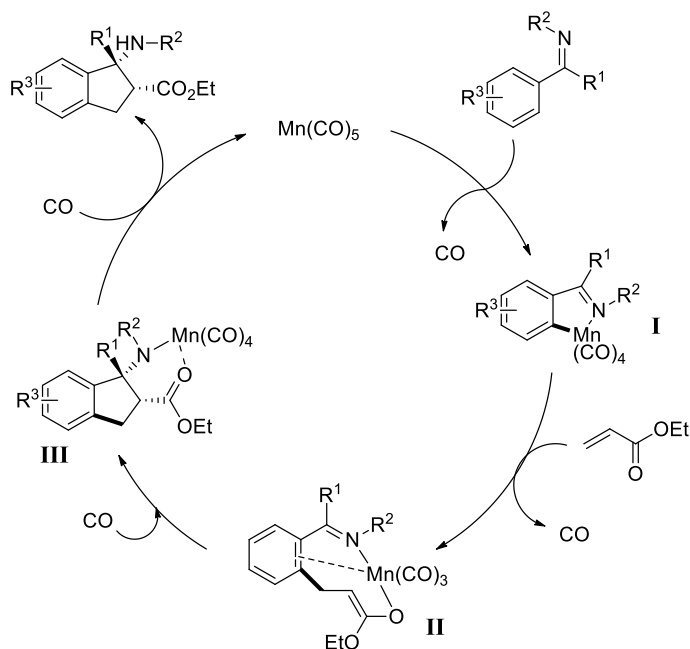
Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, el grupo de Ackermann describió la síntesis de una amplia variedad de 1-amino indanos 1,1,2-trisustituídos mediante activación C–H de iminas catalizada por Mn (Esquema 3.28).¹¹⁹



Esquema 3.28

El mecanismo propuesto por Ackermann y colaboradores comenzaría con la carbometalación de la cetimina de partida, formando un metalaciclo de 5 miembros (**I**). Posteriormente se produciría la inserción migratoria regioselectiva del alqueno en el enlace C–Mn formando el enolato intermedio **II**, que evolucionaría mediante reacción de aza-Michael intramolecular al grupo imina, generando el intermedio **III** con configuración *cis* debido a la coordinación N,O al manganeso. Finalmente, la protodemetalación del intermedio **III** proporcionaría el compuesto deseado, regenerando la especie de manganeso catalíticamente activa que entraría de nuevo en el ciclo catalítico (Esquema 3.29).

¹¹⁹ W. Liu, D. Zell, M. John, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4092.



Esquema 3.29

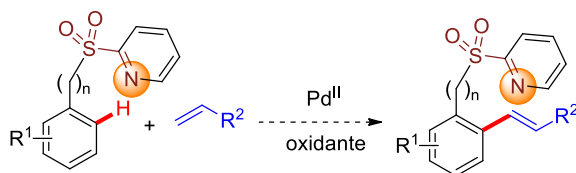
3.4 Objetivos

El uso de grupos directores que no sólo sean eficaces en el control de la regioselectividad en el proceso de activación C–H sino que además permitan fácilmente la introducción de complejidad estructural y/o diversidad funcional en los productos finales presenta un extraordinario interés. En este contexto, las funciones de azufre tales como tioéteres, sulfóxidos o sulfonas poseen un gran potencial debido a su versatilidad química. Sin embargo, sólo recientemente el empleo de grupos directores basados en este tipo de funciones ha recibido un impulso importante en el área de la funcionalización C–H. Por ejemplo, el empleo de sulfonas como grupos directores en reacciones de funcionalización C–H se encontraba virtualmente sin documentar al inicio de la presente Tesis Doctoral, muy probablemente debido a la naturaleza fuertemente atractora de electrones (desactivante) y débilmente coordinante de esta agrupación funcional. Ello a pesar de que las sulfonas se cuentan entre los grupos funcionales más versátiles en síntesis orgánica.

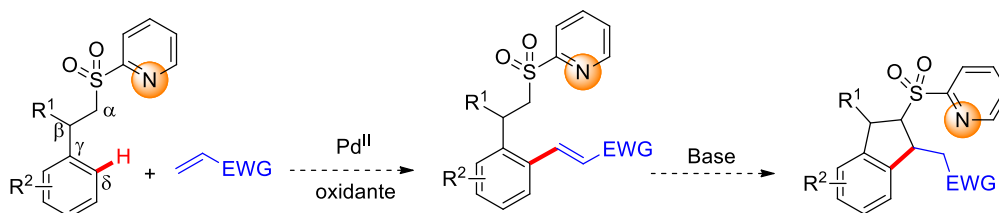
Por otra parte, aunque los derivados de indano presentan un gran interés en química médica, catálisis y síntesis asimétrica, existen muy pocos métodos generales para la

construcción de este esqueleto bicíclico que presenten un alto grado de funcionalización y control estereoquímico, especialmente mediante procesos de funcionalización C–H.

Por todo ello, nos propusimos como objetivo estudiar la capacidad directora del grupo 2-piridilsulfonilo en procesos de *orto*-funcionalización de bencil y fenetil aril sulfonas. Este último caso sería especialmente interesante ya que implicaría una activación remota de un enlace C–H en posición δ con respecto al grupo director, un tipo de transformación del que existen muy escasos precedentes. Además de la influencia de la longitud del conector carbonado que separa el grupo director sulfona del anillo aromático reactivo, se evaluará también la tolerancia a la presencia de sustituyentes en posición bencílica. Asimismo, para maximizar el interés sintético de los productos finales, resulta importante controlar la selectividad para favorecer los productos de mono-sustitución frente a los de di-sustitución.



Una vez que fueran controlados todos los parámetros anteriormente mencionados, sería esencial explotar la versatilidad sintética del grupo sulfona. En este sentido, pensamos que la reacción de *orto*-olefinación de derivados de fenetilsulfona con alquenos activados, seguida de una reacción de tipo Michael intramolecular entre el carbanión α -sulfonilado y el alqueno electrófilo, debería proporcionar un acceso muy rápido y eficaz al esqueleto de indano altamente funcionalizado.



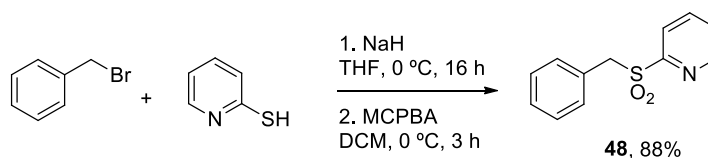
3.5 Reacción de *orto*-alquenilación de bencil y fenetilsulfonas

3.5.1 Reacción de alquenilación de bencilsulfonas

3.5.1.1 Optimización del sistema catalítico y del sustrato

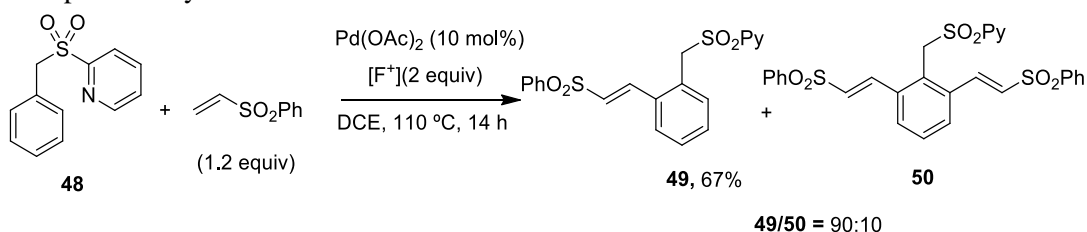
-Síntesis de la bencil 2-piridil sulfona

Elegimos como sustrato modelo la bencil 2-piridil sulfona **48**, que fue sintetizada por reacción de bromuro de bencilo con 2-mercaptopiridina en medio básico (NaH, THF, 0 °C, 16 h, Esquema 3.30) y posterior oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (DCM, 0 °C, 3 h) con un rendimiento del 88%.¹²⁰



Esquema 3.30

Tomando como punto de partida las condiciones de reacción descritas previamente en nuestro grupo de investigación para la reacción de *orto*-olefinación de anilinas y arilalquilaminas,⁵⁴ elegimos como modelo la reacción entre la bencil 2-piridil sulfona **48** y fenil vinil sulfona (1.2 equiv), utilizando como catalizador 10 mol% de acetato de paladio y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio como oxidante terminal ([F⁺], 2 equiv) en DCE a 110 °C durante 14 horas (Esquema 3.31). En estas condiciones iniciales se observó una conversión completa hacia una mezcla 90:10 de los productos de mono y di-olefinación (**49** y **50**, respectivamente). Tras columna cromatográfica se obtuvo el compuesto mayoritario **49** con un 67% de rendimiento.



Esquema 3.31

¹²⁰ F. Jiang, Y. Zhao, J. Hu, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 625.

⁵⁴ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927.

Para el cálculo de las proporciones de productos de mono- y di-alquenilación se integró en los espectros de ^1H -RMN las señales correspondientes a los protones de los carbonos bencílicos, ya que se encontraban en una zona limpia del espectro (en torno a 5.0 ppm, Figura 3.3).

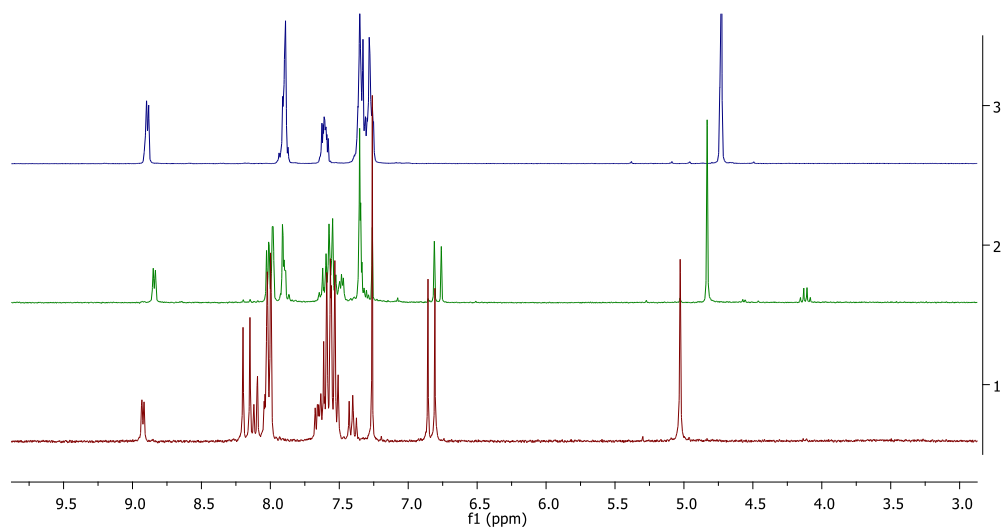


Figura 3.3: Espectros comparados del producto de partida **48** (azul), del producto mono-olefinado **49** (verde) y del producto di-olefinado **50** (rojo).

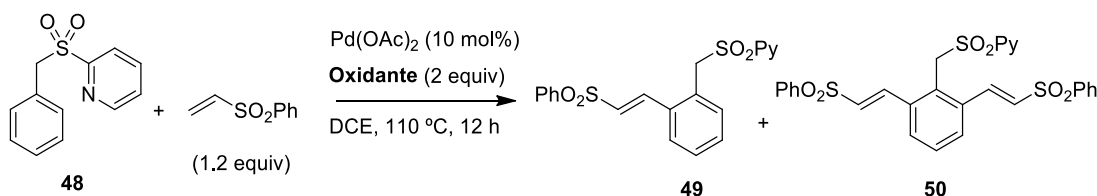
- Evaluación de la naturaleza del oxidante

Con objeto de determinar si era posible la obtención de manera exclusiva del producto de mono-olefinación **49**, nos propusimos evaluar la influencia de la naturaleza del oxidante empleado, ya que es conocido que éste puede afectar notablemente a la selectividad de la mono- frente a la di-sustitución.¹²¹ En la Tabla 3.1 se muestran los resultados en presencia de 2.0 equivalentes de diferentes oxidantes. Como se puede observar, típicos oxidantes empleados en procesos de catálisis de $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$, tales como AgOAc , CuOAc , BQ o TEMPO, resultaron ineficaces (entradas 1-4). Sin embargo, oxidantes más fuertes, empleados habitualmente en reacciones que operan mediante un ciclo catalítico de $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$, tales como el triflato de 1-fluoropiridinio ($[\text{F}^+]$), el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ o el sulfato de cerio(IV), promovían la reacción de olefinación con conversiones entre 55->97%

¹²¹ S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.

(entradas 5-7), siendo el primero de éstos el único que proporcionó conversión completa (entrada 7). Desafortunadamente, ninguno de los nuevos oxidantes examinados mejoró la relación entre los productos de mono- y di-alquienilación.

Tabla 3.3: Estudio inicial del oxidante en la reacción de alquienilación



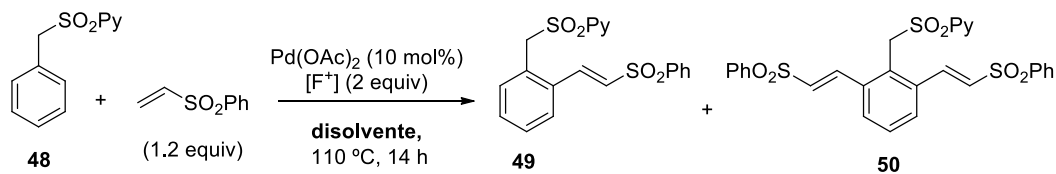
Entrada	Oxidante	Conversión (%) ^a	49 (mono)/50(di)
1	AgOAc	<5	-
2	TEMPO	<5	-
3	Cu(OAc) ₂	<5	-
4	BQ	<5	-
5	Triflato de 1-fluoropiridinio	77	87:13
6	PhI(OAc) ₂	83	85:15
7	Ce(SO ₄) ₂	55	86:14
8	[F ⁺]	>97 (64) ^b	90:10

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción ^bRendimiento de producto aislado mediante columna cromatográfica.

- Efecto del disolvente

A continuación se estudió qué disolventes eran compatibles con la reacción, así como la influencia de su polaridad y naturaleza coordinante en la velocidad de reacción y las proporciones de productos de mono- y di- alquienilación. Como se muestra en la Tabla 3.2, el disolvente también ejerce un marcado efecto en la reactividad. Disolventes polares y apróticos como la DMF o el CH₃CN resultaron totalmente ineficaces en la reacción, recuperándose el material de partida inalterado (entradas 1 y 2). Disolventes próticos tales como el AcOH o el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) proporcionaron una menor reactividad y una peor selectividad hacia el producto de mono-olefinación que el DCE (entradas 3 y 4). Finalmente, no se observó reactividad en tolueno, posiblemente debido a un problema de solubilidad (entrada 5).

Tabla 3.2: Influencia del disolvente



Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a	49 (mono)/50 (di)
1	DMF	>5	-
2	CH_3CN	>5	-
3	AcOH	47	50:50
4	HFIP	80	76:24
5	Tolueno	>5	-
6	DCE	>97 (64) ^b	90:10

^a Conversión determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía.

- Control en la mono/di-olefinación: estudio de la influencia de la cantidad de olefina en la proporción de productos de mono- y di-alquienilación.

Para intentar minimizar la proporción de producto de di-alquienilación se decidió variar la cantidad de olefina utilizada. Como se muestra en la Tabla 3.3, cuando se utilizó 1.1 equivalentes de olefina se observó conversión completa del sustrato de partida para dar una mezcla de productos de mono-/di-alquienilación 95:5 (entrada 2). Esta mejora de selectividad nos animó a bajar la cantidad de olefina aún más, observándose que tanto en presencia de 1.05 como 1.0 equivalentes de olefina se seguía obteniendo en torno a un 5% de producto de di-alquienilación, a costa de una conversión incompleta (90-95%), junto con una pequeña proporción del sustrato de partida sin reaccionar (entradas 3 y 4). Incluso usando defecto de olefina (0.9 equivalentes) se obtuvo un 3% de producto de di-alquienilación (conversión del 80%) siendo muy mayoritario el producto de mono-olefinación (mono-/di- = 97:3, entrada 5). Por el contrario, el uso de 2 equivalentes de olefina proporcionó con conversión completa el producto de di-*orto*-olefinación **50** con un 86% de rendimiento tras purificación cromatográfica, sin que se observaran siquiera trazas del producto de mono-sustitución **49** en el crudo de reacción (entrada 6). Este pequeño

estudio nos llevó a establecer como cantidad óptima 1.1 equivalentes de olefina, ya que eran las condiciones que mejores resultados proporcionaron atendiendo al rendimiento global y la proporción relativa de los productos.

Tabla 3.3: Estudio de la cantidad de olefina empleada

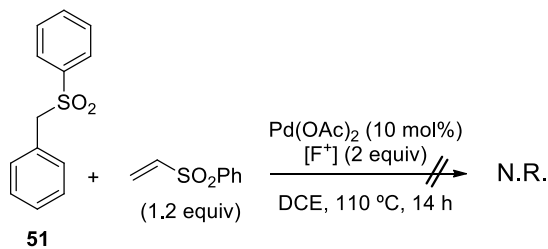
Reaction scheme: **48** + **(X Equiv)** $\xrightarrow[\text{DCE, 110 } ^\circ\text{C, 14 h}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%)}, [\text{F}^+] \text{ (2 equiv)}}$ **49** + **50**

Entrada	Olefina (equiv)	Conversión (%)	49 (Mono)/50 (Di) ^a	Rdto (%) ^a
1	1.2	>97	90:10	-
2	1.1	>97	95:5	67 (49) ^b
3	1.05	95	95:5	-
4	1	90	96:4	-
5	0.9	80	97:3	-
6	2	>97	<3:>97	86 (50) ^b

^a Conversión y proporciones determinados por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía por columna

- Influencia del grupo director

Una vez identificado un sistema catalítico adecuado para la reacción de olefinación de la bencil 2-piridil sulfona, decidimos comprobar la importancia del grupo 2-piridil sulfonilo como grupo director y activante. Para ello se realizó un experimento control con el sustrato comercial bencil fenil sulfona (**51**) que carece por tanto del átomo de nitrógeno coordinante. Se observó que tras 14 horas de reacción en presencia de fenil vinil sulfona (1.2 equiv) en las condiciones optimizadas se recuperó el producto de partida inalterado (Esquema 3.32). Este resultado indica el papel clave del átomo de nitrógeno coordinante del grupo 2-piridilsulfonilo.

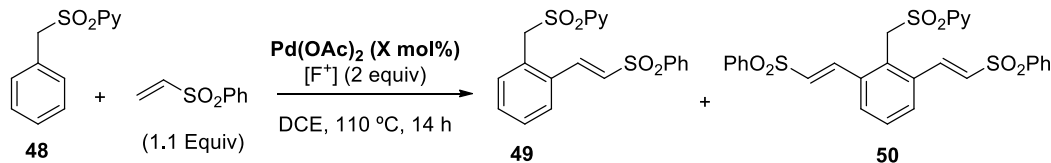


Esquema 3.32

- Carga catalítica óptima

Finalmente, se realizó un breve estudio para determinar la cantidad mínima de catalizador necesaria para que la reacción tuviera lugar con conversión total en tiempos razonables, manteniendo el resto de parámetros inalterados (Tabla 3.4). Como cabía esperar, un primer experimento control nos demostró que en ausencia de acetato de paladio(II) la reacción no tiene lugar (entrada 2). Un descenso en la cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ del 10 mol% al 5 mol% se tradujo en un descenso en la conversión a un 79% (entrada 3), siendo éste mucho más pronunciado cuando la cantidad de Pd^{II} se redujo a 2 mol% (48% de conversión, entrada 4).

Tabla 3.4: Estudio de la carga catalítica y de la cantidad de oxidante



Entrada	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (X mol%)	Conversión 49+50 (%) ^a
1	10	>97
2	0	<5
3	5	79
4	2	48

^a Conversión determinada por ^1H -RMN en el crudo de reacción.

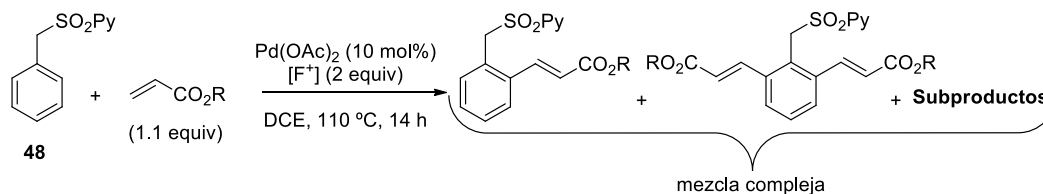
Estos estudios de optimización nos permitieron identificar como sistema catalítico óptimo la combinación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) con 2 equivalentes de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio en DCE a 110 °C y con 1.1 equivalentes del alqueno.

3.5.1.2 Alcance estructural del proceso

Una vez establecidas las condiciones de reacción, nos propusimos estudiar la versatilidad estructural del método, tanto en lo que se refiere a la sustitución en el alqueno como en la sulfona.

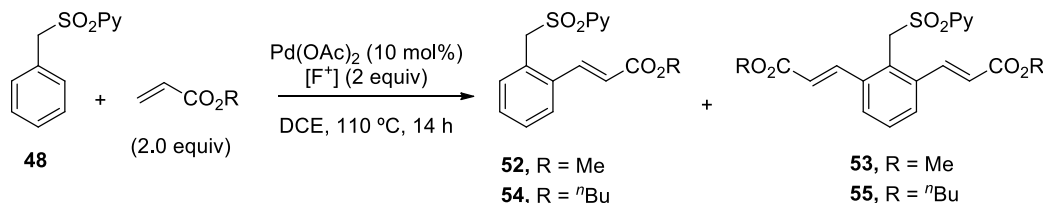
- Versatilidad en el alqueno

Dado que habíamos encontrado que la cantidad de olefina resultaba fundamental para el control de la selectividad en la mono-olefinación frente a la di-olefinación, inicialmente llevamos a cabo la reacción con 1.1 equivalentes de diferentes acrilatos. De forma inesperada, cuando se empleó tanto acrilato de metilo como acrilato de butilo, que son olefinas activadas ampliamente utilizadas en este tipo de reacción, se obtuvo una mezcla compleja de productos cuya separación y aislamiento no resultó posible (Esquema 3.33).



Esquema 3.33

Cuando se aumentó la cantidad de acrilato a 2 equivalentes se observó una reacción algo más limpia, pero una pobre selectividad en cuanto a la proporción de los productos de mono-y di-olefinación (Esquema 3.34).



R	mono/di	conv (%)
Me	30/70	>97
nBu	60/40	>97

Esquema 3.34

Sospechando que este resultado negativo podría deberse a que los productos de mono-olefinación con acrilatos eran inestables en las condiciones de reacción, evolucionando a productos de descomposición *in situ*, decidimos hacer un seguimiento más exhaustivo de

la reacción. Para ello se llevó a cabo un estudio de la reacción de la bencil 2-piridil sulfona **48** con 1.1 equivalentes de acrilato de butilo a diferentes tiempos (Figura 3.4). A los 5 minutos de reacción se observó limpiamente la formación del producto de mono-alquenilación **54** con una conversión del 25%, fácilmente identificable por el singlete a 4.75 ppm correspondiente a la señal del CH₂ bencílico. Transcurridos solamente 10 minutos, la conversión aumentó al 85%, pero en este caso el producto de mono-olefinación apareció acompañado de un 20% del producto de di-olefinación **55**. A partir de los 20 minutos, comienzan a aparecer señales anchas, las cuales se pueden atribuir a la descomposición de los productos de alquenilación, especialmente del producto de mono-olefinación.

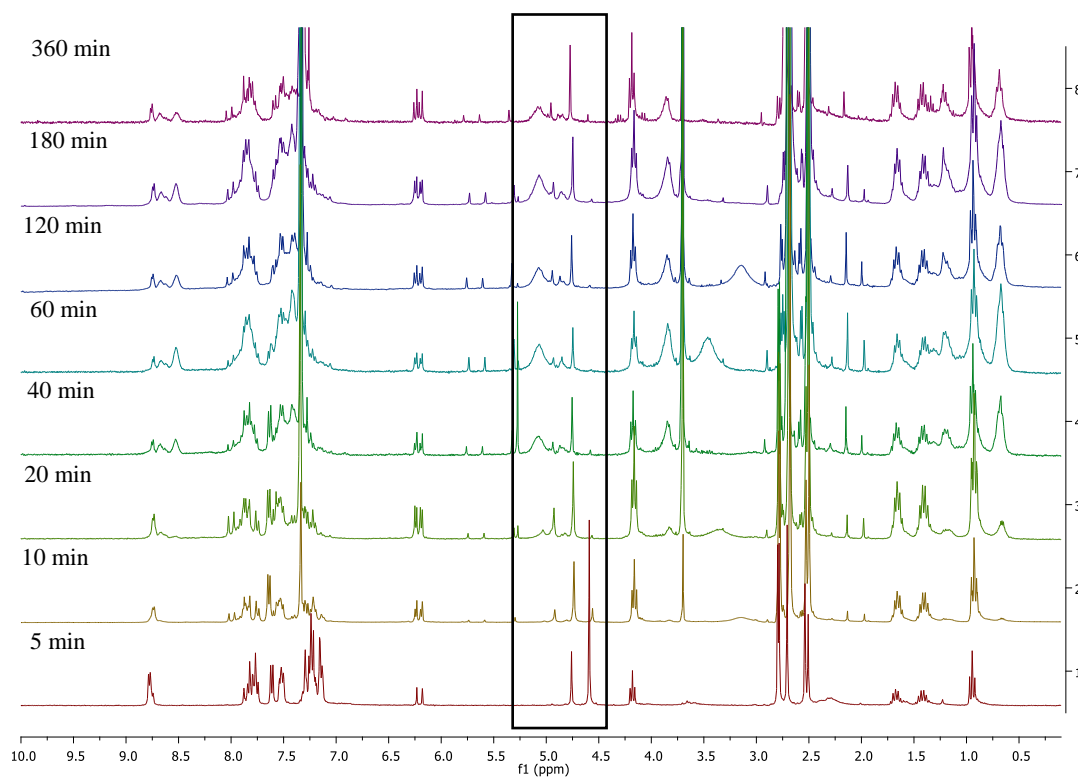
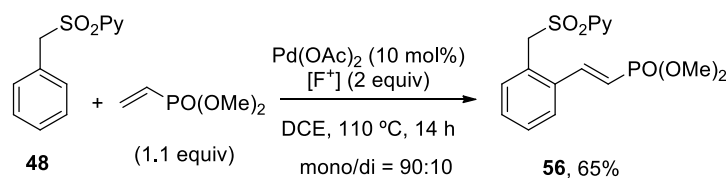


Figura 3.4: Estudio de la reacción de **48** con acrilato de butilo (1.1 equiv) a diferentes tiempos

Otras olefinas monoactivadas resultaron ser perfectamente compatibles con la reacción de mono-olefinación, como se observó anteriormente con la fenil vinyl sulfona. Por ejemplo, la reacción de olefinación con 1.1 equivalentes de vinilfosfonato de dietilo proporcionó con una conversión completa y una buena selectividad el producto de mono sustitución **56** (mono-/di-olefinación = 90:10), que se aisló puro con un rendimiento del 65% tras purificación cromatográfica (Esquema 3.35). Sin embargo, la *N,N*-dimetilacrilamida resultó inerte bajo idénticas condiciones de reacción, observándose únicamente trazas del producto de olefinación.

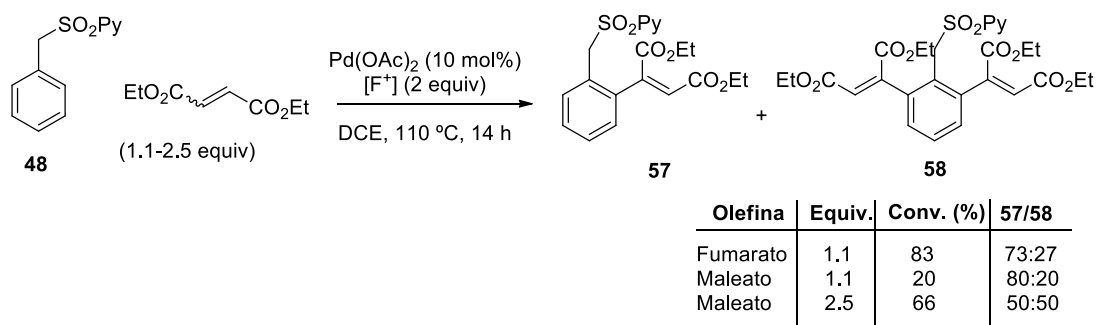


Esquema 3.35

También se evaluó la reacción con olefinas disustituidas, cuyo empleo en reacciones de olefinación C–H cuenta con escasos precedentes.^{52,122} Por ejemplo, la reacción de la sulfona **48** con fumarato de dietilo (1.1 equiv) proporcionó una mezcla 73:27 de los productos de mono- y di-olefinación con una conversión elevada (83%), si bien en este caso no resultó posible la separación de ambos productos mediante cromatografía estándar (Esquema 3.36). El maleato de dietilo (configuración *cis*) mostró una reactividad muy inferior, proporcionando una mezcla de productos de olefinación (mono-/di- = 80:20) con solo un 20% de conversión. Un aumento en este caso de la cantidad de olefina a 2.5 equivalentes solucionó parcialmente esta menor reactividad (66% de conversión), pero dio lugar a una mezcla 50:50 de los productos de mono- y di-olefinación.

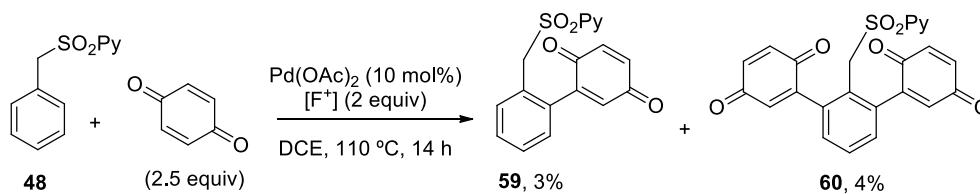
⁵² A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 6633.

¹²² Y. -H. Zhang, B. -F. Shi, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072.



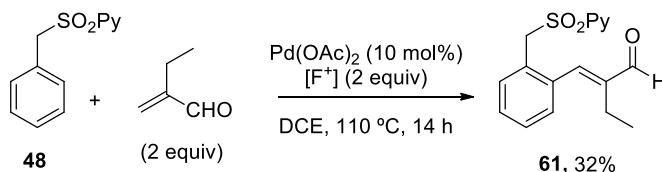
Esquema 3.36

La reacción de **48** con 2.5 equivalentes de benzoquinona (BQ) proporcionó una mezcla compleja de reacción en la que pudieron identificarse los productos de mono- y di-olefinación **59** y **60** respectivamente, junto con una gran cantidad del sustrato de partida (Esquema 3.37). Ambos productos de reacción se lograron aislar puros por columna cromatográfica con rendimientos muy bajos (3% y 4%) y su estructura se confirmó por espectrometría de masas.



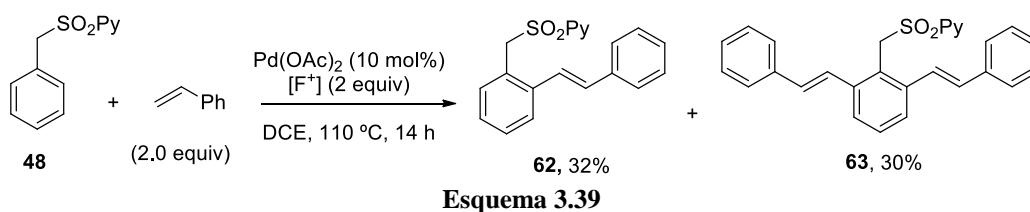
Esquema 3.37

La reacción de **48** con 2 equivalentes de 2-etilacroleína condujo en esta ocasión al producto de mono-olefinación **61** con completa selectividad, si bien con una conversión muy modesta (40%), lo que se tradujo en un bajo rendimiento (32%, Esquema 3.38).



Esquema 3.38

A continuación se evaluó el uso de olefinas menos activadas, carentes de un grupo fuertemente atractor de electrones, tales como el estireno. En este punto es necesario destacar que debido a su menor reactividad este tipo de alquenos han sido escasamente aplicados en la reacción de olefinación C–H catalizada por paladio.^{52,123} Para compensar esta menor reactividad, decidimos aumentar la cantidad de olefina a 2 equivalentes. Para nuestra satisfacción, la reacción de nuestro sustrato modelo **48** con 2 equivalentes de estireno condujo a una mezcla 61:39 de los productos de mono- y di- alquencilación **62** y **63**, respectivamente, con una conversión del 67%. Ambos productos pudieron separarse con rendimientos sintéticamente útiles (32 % y 30%, Esquema 3.39).



Ante estos resultados prometedores, decidimos llevar a cabo un reajuste de las condiciones de reacción con objeto de incrementar la reactividad y la selectividad.

En primer lugar se realizó un nuevo estudio de diferentes oxidantes, para ver si su naturaleza afectaba a la reactividad o bien a la selectividad en la formación de los productos de mono- y di-alquencilación (Tabla 3.5). El resultado inicial obtenido con triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio ([F⁺]) se recoge en la entrada 1 para facilitar su comparación con el resto de oxidantes examinados. Sorprendentemente, cuando se utilizó el triflato de 1-fluoropiridinio se obtuvo un crudo de reacción muy complejo donde no fue posible detectar los productos de olefinación **62** y **63**. El empleo de *N*-fluorobencenosulfonimida mejoró sensiblemente la selectividad hacia el producto de mono-olefinación hasta un 81% pero a costa de una menor conversión (42%, entrada 3). Al utilizar sulfato de cerio(IV), acetato de cobre(II) o BQ se recuperó el producto de partida inalterado (entradas 4, 5 y 6) mientras que el uso de acetato de plata y peroxosulfato de potasio tan solo proporcionó trazas del producto de mono-alquencilación (entrada 7 y 8). La reacción de alquencilación utilizando Selectfluor® y

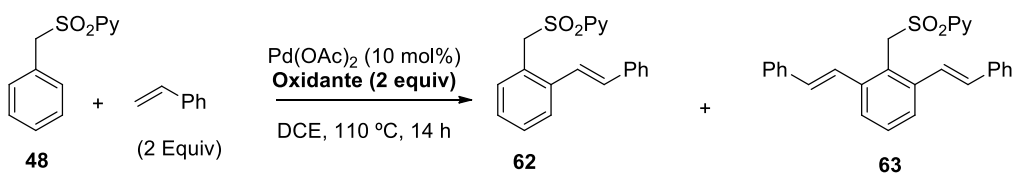
⁵² A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 6633.

¹²³ a) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2350; b) M. Brasse, J. Cámpora, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6427.

Capítulo 3

bisacetoxiidobenceno como oxidantes proporcionaron exclusivamente el producto de mono-alquenilación, pero con unas conversiones muy bajas (15 y 17%, respectivamente, entradas 9 y 10).

Tabla 3.5: Efecto del oxidante en la reacción de alquenilación con estireno

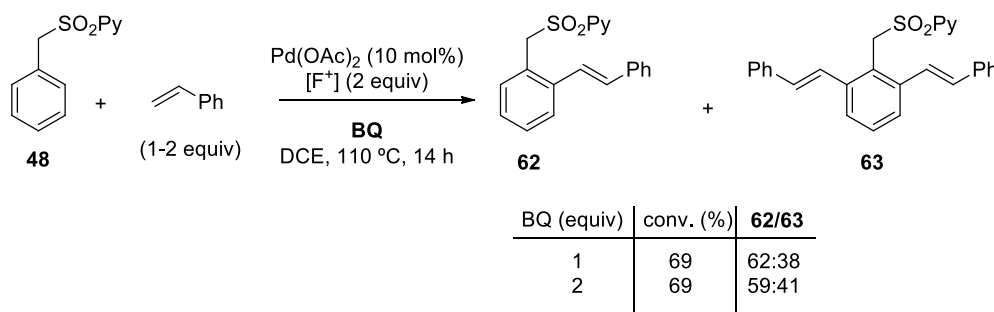


Entrada	Oxidante	Conversión ^a (%)	62 (mono)/63 (di) ^a
1	[F ⁺]	67	61:39
2	Triflato de 1-fluoropiridinio	desc.	-
3	NFSI	42	81:19
4	Ce(SO ₄) ₂	<5	-
5	Cu(OAc) ₂	<5	-
6	BQ	<5	-
7	AgOAc	trazas	-
8	K ₂ S ₂ O ₈	trazas	-
9	Selectfluor®	15	>98:<2
10	PhI(OAc) ₂	17	>98:<2

^a Conversión y proporciones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Debido a que este estudio de oxidantes no proporcionó un método efectivo para la obtención de manera selectiva del producto de mono-olefinación, nos planteamos utilizar benzoquinona como aditivo en la reacción. Es conocido que el uso de diferentes ligandos aumenta el tiempo de vida del catalizador de paladio en el medio de reacción y por tanto

podría generar un aumento en el rendimiento de la misma¹²⁴ (Esquema 3.40). El uso de 1 equivalente de este aditivo proporcionó resultados similares en cuanto a rendimiento y a selectividad (incluso al aumentar la cantidad a 2 equivalentes).



Esquema 3.40

Finalmente, en un intento de aumentar la reactividad, se exploró la reacción de **48** con diferentes estirenos portadores de grupos atractores de electrones (Tabla 3.6). En concordancia con nuestra hipótesis, cuando se utilizó el 4-(trifluorometil)estireno se observó un considerable aumento en la conversión de la reacción (94%) pero la proporción de productos de mono- y di-alquenilación resultó ser 50:50 (entrada 1). Por tanto, se disminuyó la cantidad de olefina a 1.2 equivalentes, lo que produjo un aumento de la selectividad hacia el producto de mono-alquenilación hasta el 76%, pero una disminución de la reactividad (70% de conversión, entrada 2). La reacción de **48** con 4-nitroestireno, proporcionó un crudo complejo de reacción donde se pudieron identificar las señales diagnósticas correspondientes al CH₂ bencílico de los productos de mono- y di-olefinación y la desaparición de la señal correspondiente al producto de partida, pero no se pudo obtener un valor concreto de la proporción entre ambos debido a la aparición de otras señales en esa zona del espectro. Animados por la elevada reactividad mostrada por esta olefina, decidimos aumentar tanto la cantidad de 4-nitroestireno como de oxidante a 3 equivalentes, para ver si conseguíamos obtener de manera exclusiva el producto di-olefinando. La reacción proporcionó una mezcla 39:61 de los productos de mono- y di-olefinación con una conversión completa, pudiéndose aislar el producto mayoritario **64** con un rendimiento del 53% tras purificación cromatográfica (entrada 4). El uso de 4-bromoestireno supuso una disminución en la conversión (60%) pero un aumento en la

¹²⁴ M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1587, y referencias allí citadas.

selectividad hacia el sustrato mono-alquenilado (mono-/di- = 77:23, entrada 5). Cuando se utilizaron derivados fluorados se observaron mejores conversiones que las de su análogo bromado (entradas 6 y 7). El uso del 4-fluoroestireno proporcionó una conversión del 67% y una selectividad hacia el producto mono-sustituido del 64% (entrada 6) mientras que el uso del 2,3,4,5,6-pentafluoroestireno proporcionó una conversión del 92% pero una peor selectividad (mono-/di- = 63:37, entrada 7). Desafortunadamente, mediante cromatografía en columna solo se pudo aislar puro el producto de di-alquenilación con 4-nitroestireno **64**, ya que el resto de productos poseían una polaridad muy similar a la del producto de partida.

Tabla 3.6: Reacción con estirenos sustituidos

Entrada	Olefina	Conversión (%) ^a	A (mono)/B (di) ^a
1		94	41:59
2 ^b		70	74:26
3		97	- ^c
4 ^d		>98	39:61(64 , 53%) ^d
5		60	77:23
6		73	64:36
7		92	63:37

^a Conversión y proporciones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b 1.2 equivalentes de olefina. ^c No se pudo calcular la proporción por ¹H-RMN. ^d Uso de 3 equivalentes de olefina y 3 equivalentes de oxidante. Producto de diolefinación **64** aislado con un 53% de rendimiento.

Para medir por ^1H -RMN las conversiones en los crudos de reacción se interpretaron tanto las señales correspondientes al CH piridínico contiguo al nitrógeno (que típicamente aparecen como un multiplete entre 8.4 y 9.0 ppm), como, especialmente, las señales correspondientes al CH_2 bencílico del sustrato de partida y los productos de mono- y di- alquenilación (singletes en torno a 5.0 ppm). A modo de ejemplo, en la Figura 3.5 se muestra el crudo de la reacción de **48** con 2 equivalentes de estireno. Las señales marcadas con un círculo rojo corresponden a las del sustrato de partida, las marcadas con un cuadrado azul a las del producto mono-olefinado y las marcadas con un triángulo verde a las del producto de di-olefinación.

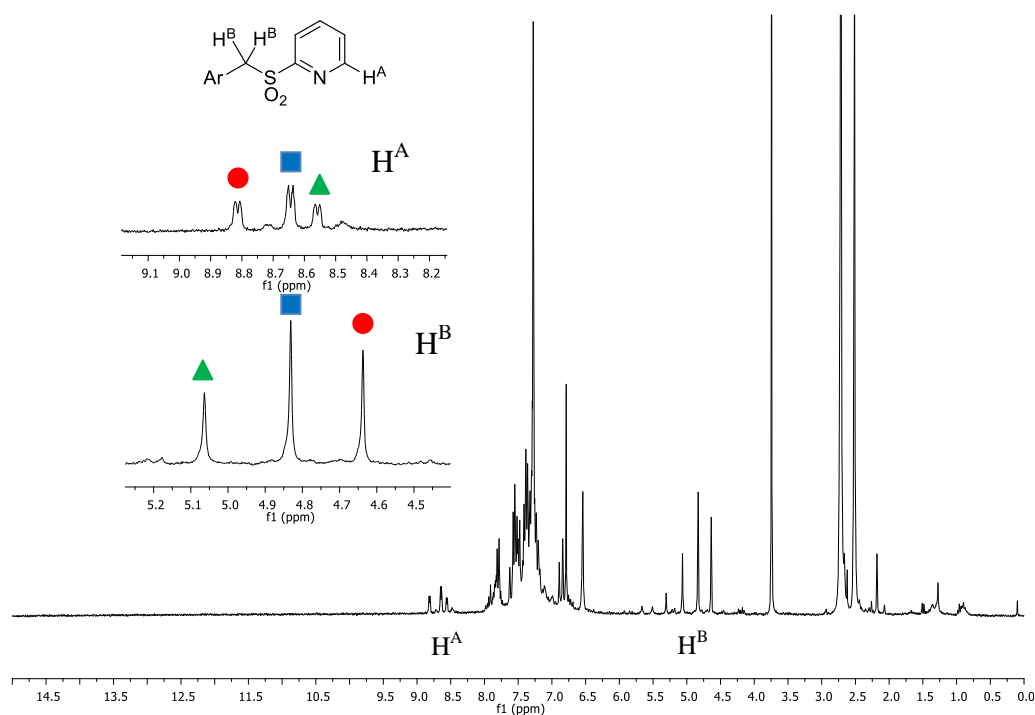


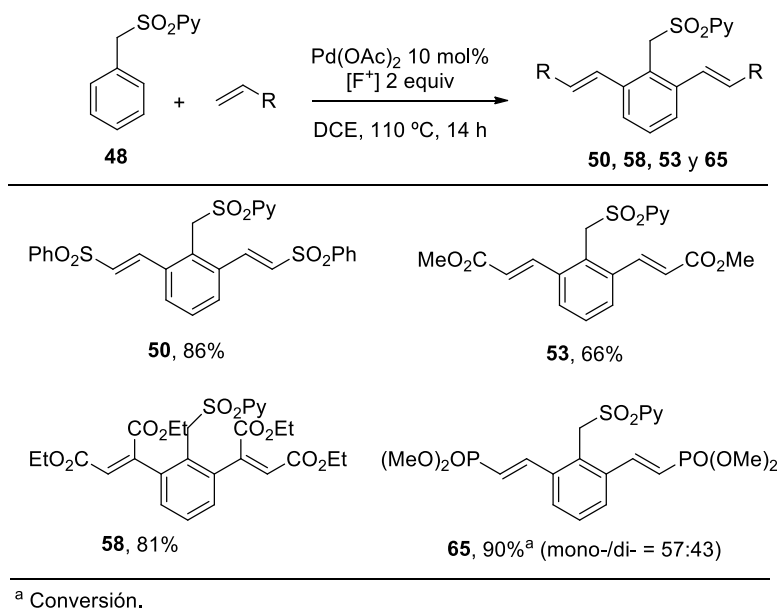
Figura 3.5: Espectro de ^1H -RMN del crudo de la reacción de **48** con 2 equiv. de estireno

-Reacción de di-orto-olefinación

Ya que habíamos observado la obtención de los productos de di-olefinación en la reacción con diferentes olefinas, resultaba interesante la obtención de manera selectiva de

Capítulo 3

este tipo de sustratos. Con este fin, se pasó a evaluar el uso de exceso de olefina en la reacción de olefinación (Esquema 3.41). Como ya se había observado en los estudios de optimización, el empleo de dos equivalentes de fenil vinyl sulfona en la reacción de alquienilación del sustrato modelo **48** transcurrió con una conversión total hacia el producto de dialquienilación **50**, el cual se purificó y aisló por columna cromatográfica con un 86% de rendimiento. El uso de 3 equivalentes de acrilato de metilo proporcionó el producto de dialquienilación **53** con un rendimiento del 66%. Esta excelente reactividad hacia el producto se mantuvo incluso con una olefina β -sustituida, aunque doblemente activada como el fumarato de dietilo, obteniéndose limpiamente el producto de dialquienilación **58** con un 81% de rendimiento. Sin embargo, en la alquienilación de **48** con 2 equivalentes de vinilfosfonato de dimetilo se obtuvo una mezcla 57:43 de los productos de mono- y di-alquienilación respectivamente (**65** y **66**).

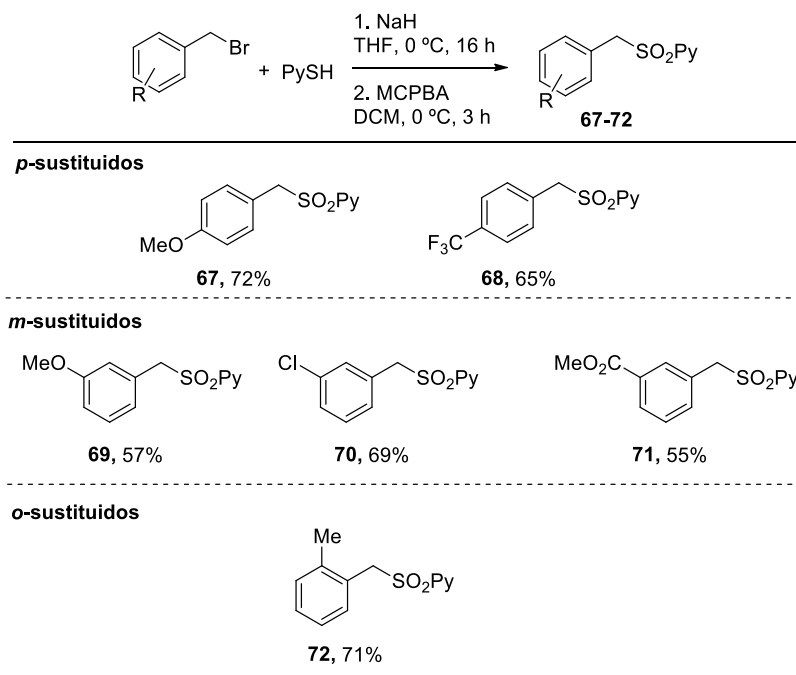


Esquema 3.41

- Versatilidad en el anillo aromático

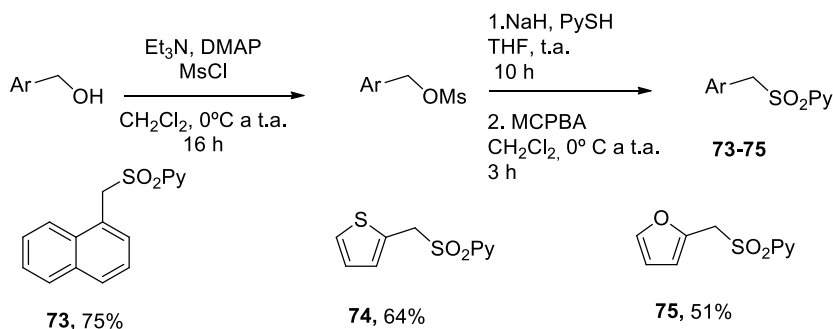
Para evaluar el efecto de la sustitución en el anillo aromático del derivado de bencil sulfona se abordó la preparación de una batería de 2-piridil bencil sulfonas diferentemente sustituidas con grupos dadores o atractores de electrones en las posiciones *orto*, *meta* y

para (Esquema 3.42). Los sustratos **67-72** se prepararon con buenos rendimientos (57-72%) mediante reacción de los correspondientes bromuros de bencilo con 2-mercaptopiridina en medio básico (NaH, THF, 0 °C) y posterior oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (DCM, 0 °C), aislándose en todos los casos como sólidos estables.



Esquema 3.42

Para la síntesis de 2-piridil sulfonas que poseyesen otros tipos de anillo aromático condensados como el derivado de 1-naftil metilsulfona (**73**), o bien heteroaromáticos como una unidad de 2-tiofenilo (**74**) o 2-furilo (**75**), se partió de los correspondientes alcoholes comerciales, los cuales se transformaron en los diferentes mesilatos, y posteriormente se hicieron reaccionar con el anión de la 2-mercaptopiridina. Al igual que en el caso anterior, la oxidación de los tioéteres resultantes con MCPBA, que se realiza *in situ* sin necesidad de purificación previa, condujo a las correspondientes sulfonas **73-75** con buenos rendimientos (51-75%, Esquema 3.43).

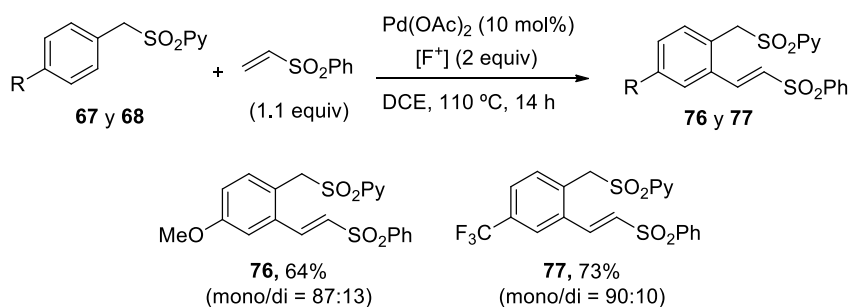


Esquema 3.43

Esta variada familia de bencil sulfonas se sometió al procedimiento de olefinación C–H previamente optimizado, demostrando una elevada tolerancia a la sustitución en el anillo aromático. En general, los productos de mono-olefinación deseados pudieron aislarse puros con buenos rendimientos tras purificación por cromatografía en columna.

- Reacción de olefinación de sustratos *para*-sustituídos

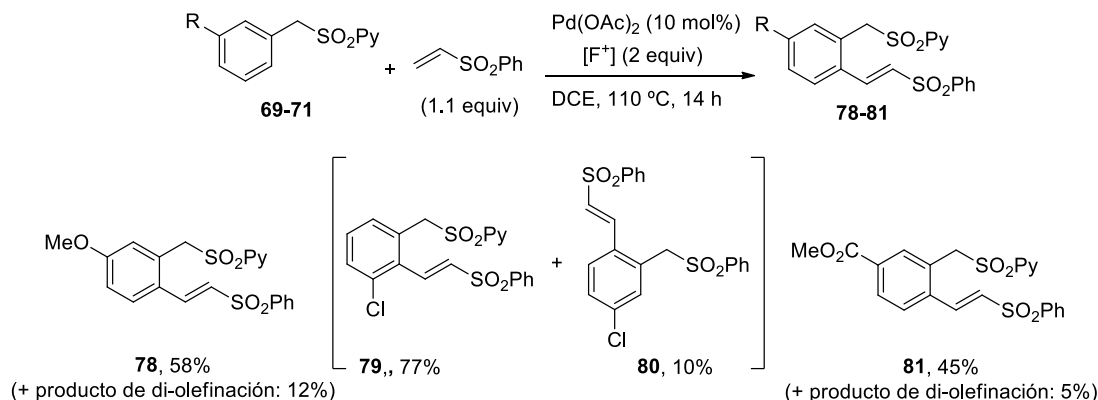
Los similares resultados obtenidos en la olefinación con fenil vinyl sulfona de los sustratos **67** (con un sustituyente OMe en posición *para*) y **68** (p-CF₃-sustituído) sugerían que la reacción mostraba una escasa influencia a las propiedades electrónicas de los sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático de la unidad de bencil sulfona (Esquema 3.44). En ambos casos se observó la completa desaparición del sustrato de partida y la formación mayoritaria del producto de mono-olefinación, acompañado de una pequeña cantidad del producto de di-*orto*-olefinación (10-13%). En cualquier caso, los productos mono-olefinados **76** y **77** pudieron aislarse puros con un buen rendimiento tras purificación cromatográfica (64% y 73%, respectivamente).



Esquema 3.44

- Reacción de olefinación de sustratos *meta*-sustituídos

Sin embargo, la reacción demostró ser mucho más sensible a efectos electrónicos cuando el sustituyente se encuentra en posición *meta* del anillo aromático, observándose una reactividad superior en sustratos con sustituyentes dadores de electrones que en aquellos portadores de sustituyentes atractores de electrones (Esquema 3.45). Por ejemplo, el sustrato *meta*-metoxi sustituido **69** proporcionó una mezcla 88:12 de productos de mono-olefinación en la posición *orto* menos impedida y de di-olefinación, respectivamente, aislándose el primero con un rendimiento del 58% (producto **78**). Sin embargo, el sustrato **70** con un sustituyente cloro condujo a una mezcla 80:14:6 de productos de mono-olefinación en la posición menos impedida, de mono-olefinación en la posición más impedida y de di-olefinación, respectivamente, aislándose los dos primeros con rendimientos del 77% y 10% (productos **79** y **80**). De acuerdo con esta tendencia, la presencia de un grupo más fuertemente atractor de electrones como el grupo CO₂Me proporcionó con una conversión incompleta (59%) el producto de mono-olefinación en la posición *orto* menos congestionada estéricamente (**81**) que se aisló con un 45% de rendimiento, acompañado de trazas (5% por ¹H-RMN) del producto de di-*orto*-olefinación.

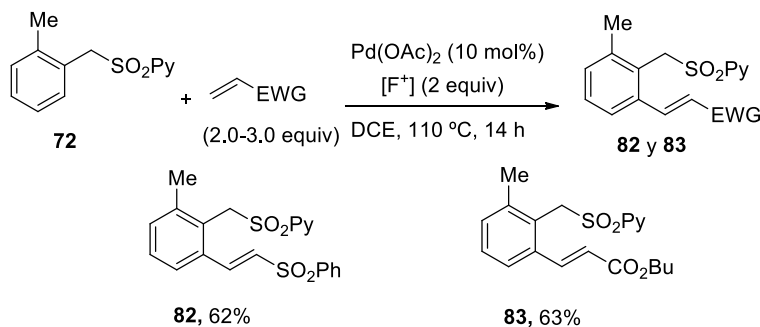


Esquema 3.45

Es importante destacar que la reacción tolera la presencia de cloruros aromáticos, que son grupos especialmente sensibles en transformaciones catalizadas por paladio (productos **79** y **80**). Este aspecto es importante desde el punto de vista sintético ya que abre nuevas posibilidades de funcionalización de los productos resultantes mediante reacciones clásicas de acoplamiento cruzado.

- Reacción de olefinación de sustratos *orto*-sustituidos

Finalmente se evaluó la sustitución en la posición *orto* del anillo aromático. Es importante destacar que los sustratos con este patrón de sustitución son poco proclives a participar en procesos de *orto*-funcionalización C–H debido a que la mayor congestión estérica dificulta la formación del metalaciclo intermedio.⁷⁵ Para nuestra satisfacción, el derivado de bencil sulfona *orto*-metil-sustituido **72** reaccionó limpiamente con fenil vinil sulfona y con acrilato de butilo para dar los productos de *orto*-olefinación **82** y **83**, respectivamente, con buenos rendimientos (62% y 63%, respectivamente); si bien, en concordancia con esta menor reactividad, fue necesario elevar la cantidad de olefina a 2 equivalentes para el caso de la fenil vinil sulfona y 3 equivalentes en la reacción con acrilato de butilo (Esquema 3.46).

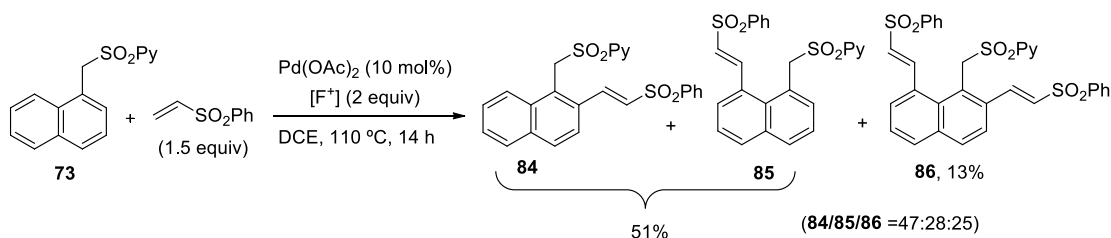


- Reacción de olefinación de la naftalen-1-ilmetil sulfona **73**

Cuando se examinó el derivado de naftalen-1-ilmetil sulfona **73** en la reacción de olefinación con la fenil vinil sulfona (1.5 equiv), se observó una elevada reactividad proporcionando con conversión total una mezcla de tres productos de olefinación en proporciones 47:28:25 de los cuales el mayoritario resultó ser el de mono-olefinación en la posición C2 (**84**), acompañado del producto de mono-olefinación en la posición C8 del naftaleno (**85**, 28%) y del producto de di-olefinación en las posiciones C2 y C8 (**86**, 25%). Desafortunadamente, la purificación de esta mezcla por columna cromatográfica no permitió aislar los tres productos de forma independientemente, sino que únicamente pudieron separarse los dos productos mono-olefinados por un lado, con un rendimiento

⁷⁵ F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Org. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9982.

global del 51%, y el producto di-olefinado por otro con un rendimiento del 13% (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

El análisis de las proporciones de los tres productos de reacción se realizó mediante la integración de las señales correspondientes a los protones bencílicos de los tres compuestos obtenidos, los cuales fueron asignados gracias a los espectros de los productos aislados. En la Figura 3.6 se muestra el espectro del crudo de reacción con la proporción de los tres compuestos **84**, **85** y **86** medida en las señales diagnósticas entre 5.0 y 5.5 ppm.

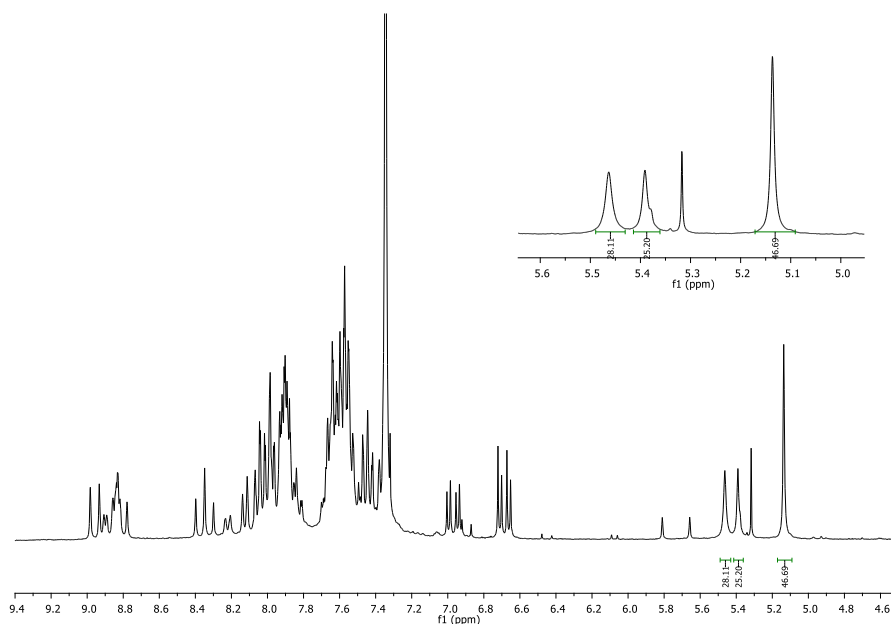
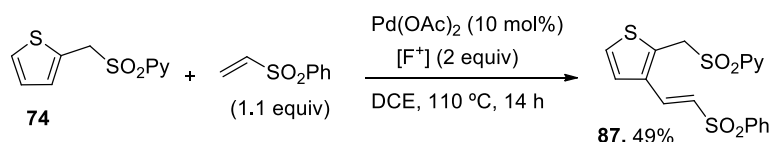


Figura 3.6: Proporciones de productos medidas por ^1H -RMN en el crudo de reacción

- Reacción de olefinación de sustratos heteroaromáticos

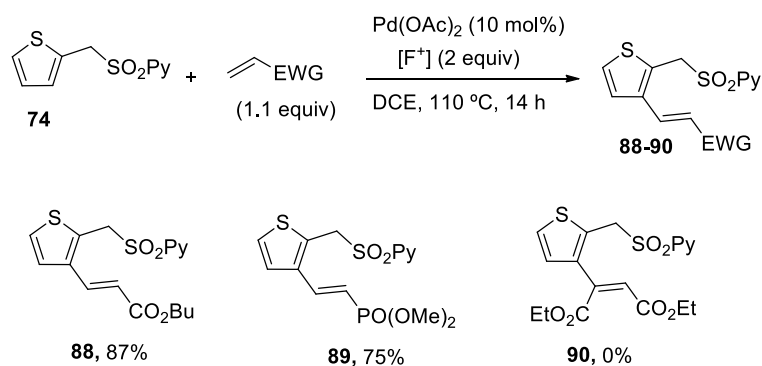
Para concluir este estudio sobre la sustitución en el anillo aromático de derivados de bencil sulfonas, examinamos la reactividad de los sustratos heteroaromáticos con sustituyentes tienilo o furilo. Es importante resaltar que este tipo de heterociclos π -excedentes presentan una fuerte tendencia a sufrir reacciones de metalación electrófila en las posiciones más nucleófilas C2 y C5 del anillo.¹²⁵ En cambio, cuando se sometió la tienil-2-ilmetil sulfona **74** a la reacción con 1.1 equivalentes de fenil vinil sulfona se obtuvo limpiamente el producto de olefinación en posición “*orto*” (C3) del anillo de tiofeno **87**, si bien con una conversión moderada (54%). Tras purificación cromatográfica, el compuesto **87** se aisló con un rendimiento aceptable (49%, Esquema 3.48).



Esquema 3.48

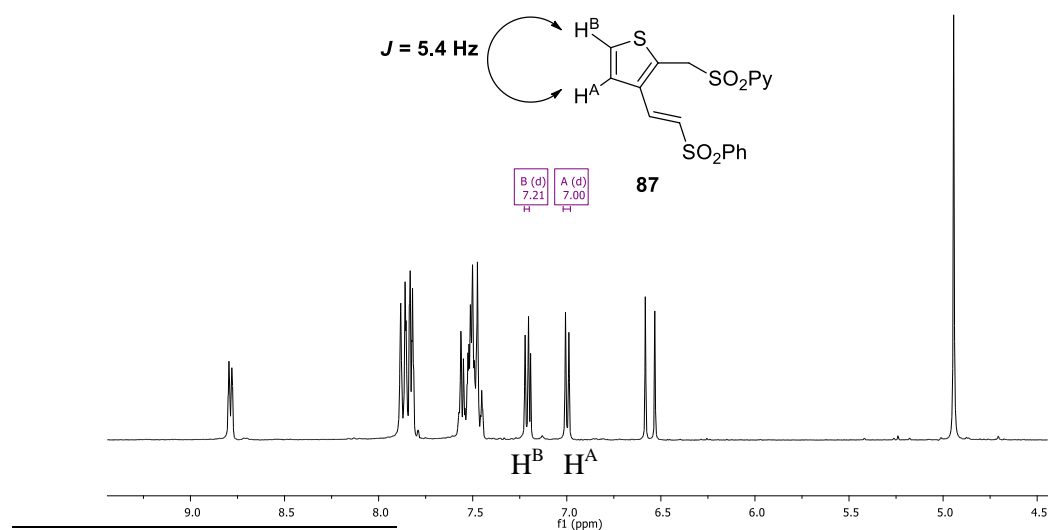
Animados por la posibilidad de disponer de un método para la olefinación selectiva en C3 de derivados de tiofeno que presentan libre la posición más reactiva C5, sometimos al sustrato **74** a la reacción con otras olefinas que habían resultado previamente reactivas (Esquema 3.49). Para nuestra satisfacción, la reacción de **74** con 1.1 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó exclusivamente el producto de mono-olefinación en C3 (**88**) con conversión completa, aislándose con un 87% de rendimiento. Un resultado similar se obtuvo en la reacción de **74** con vinilfosfonato de dimetilo, que generó el correspondiente producto de olefinación **89** con un 75% de rendimiento. Desafortunadamente, sin embargo, la reacción de olefinación con fumarato de dietilo no tuvo lugar, proporcionando únicamente el producto de partida inalterado, posiblemente debido a la mayor congestión estérica que supone el uso de una olefina 1,2-disustituida.

¹²⁵ a) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5074; b) K. Beydoun, J. Roger, J. Boixel, H. L. Bozec, V. Guerchais, H. Doucet, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11951.



Esquema 3.49

La regioselectividad observada pudo corroborarse mediante ^1H -RMN bidimensional nOeSY del compuesto **88**, observándose una correlación entre los dos protones bencílicos y el protón olefínico (en posición α al grupo CO_2Bu). Adicionalmente, también se observa por ^1H -RMN un sistema AB con una constante de acoplamiento de 5.4 Hz correspondiente a los protones en posición 4 y 5 del anillo de tiofeno de los compuestos **87** y **88**¹²⁶ (Figura 3.7).



¹²⁶ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, (2005) *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica 2ª ed.* Madrid. Síntesis.

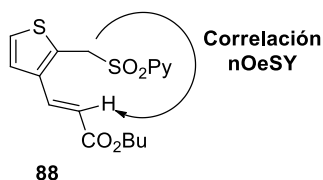
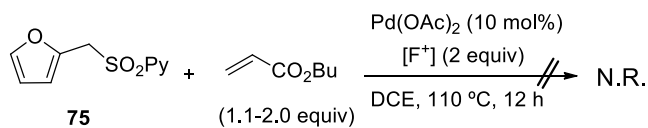


Figura 3.7: Espectro de ^1H -RMN de **87** y correlación nOeSY de **88**

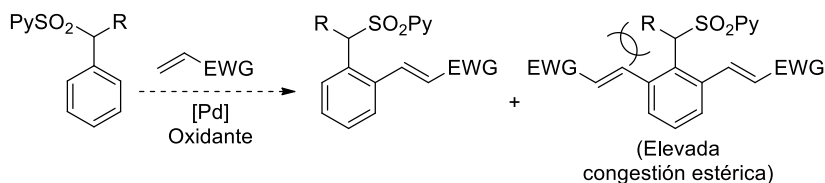
Por el contrario, el derivado de 2-furilmetil sulfona **75**, mostró una reactividad muy distinta, ya que se mantuvo inerte en la reacción con acrilato de butilo en las condiciones estándar a pesar de incrementar la cantidad de olefina hasta 2 equivalentes (Esquema 3.50).



Esquema 3.50

- *Sustitución en posición bencílica*

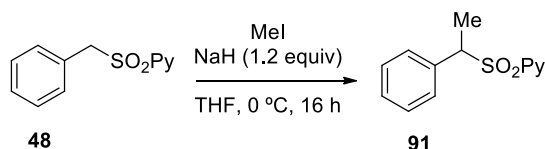
Para continuar la evaluación del alcance estructural del método, nos pareció interesante utilizar sustratos de partida que poseyesen la posición bencílica sustituida con diferentes grupos. A su vez, la mayor congestión estérica impuesta por dicho sustituyente podría dificultar la reacción de di-*orto*-olefinación debido a una interacción repulsiva con el grupo *orto*-alquenilo del producto de mono-olefinación, lo que debería traducirse en una mejor selectividad hacia los productos de mono-olefinación (Esquema 3.51).



Esquema 3.51

Con esta idea en mente, nos dispusimos a sintetizar un sustrato modelo para la reacción. En primer lugar, se llevó a cabo la alquilación de la bencil 2-piridil sulfona **48** con yoduro de metilo en medio básico (NaH, THF, 0 °C, Esquema 3.52). Desafortunadamente,

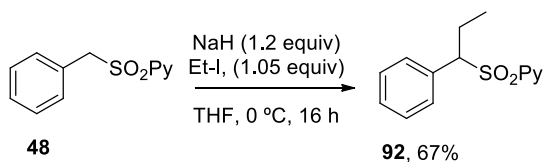
independientemente de la cantidad de yoduro de metilo utilizada, se obtenían mezclas de los productos de mono- y di-alquilación en posición bencílica. A pesar de que en todos los casos el producto de mono-alquilación era muy mayoritario, la difícil separación por columna cromatográfica de ambos productos hizo que los rendimientos en el producto mono-metilado puro fueran inferiores al 20% en todos los casos, lo que resultaba de escasa utilidad práctica.



Equiv de MeI	mono/di	conv. (%)	rdto. mono (%)
1.2	85:15	>97	19
1.1	87:13	>97	15
1.05	93:7	93	19
1	95:5	90	17

Esquema 3.52

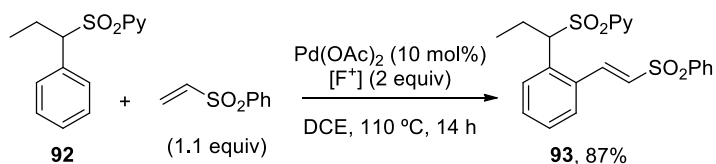
Para solucionar este problema decidimos emplear un agente alquilante menos reactivo como el yoduro de etilo. Satisfactoriamente, la reacción de la sulfona **48** con 1.05 equivalentes de yoduro de etilo en idénticas condiciones básicas (NaH, THF, 0 °C) proporcionó exclusivamente el producto monoalquilado **92**, que se aisló con un rendimiento del 67% (Esquema 3.53).



Esquema 3.53

Tomando como sustrato modelo el producto **92**, éste se sometió a la reacción con fenil vinyl sulfona (1.1 equivalentes) en las condiciones de reacción previamente optimizadas (Esquema 3.54). De acuerdo con nuestra hipótesis, la reacción proporcionó como único producto el derivado mono-olefinado **93** con una conversión completa, lo que facilitó su aislamiento con un rendimiento elevado (87%). Para evaluar la magnitud de la influencia estérica de la sustitución bencílica en el control de la selectividad en la mono-/di-

olefinación, incrementamos la cantidad de olefina a 2 equivalentes, condiciones en las que el sustrato **48** carente de sustitución bencílica conducía a la formación limpia del producto de di-*orto*-olefinación. La reacción de **92** con 2 equivalentes de fenil vinyl sulfona proporcionó una mezcla 81:19 de los productos de mono- y di-olefinación, evidenciando así la gran dificultad para promover la segunda reacción de alquienilación.



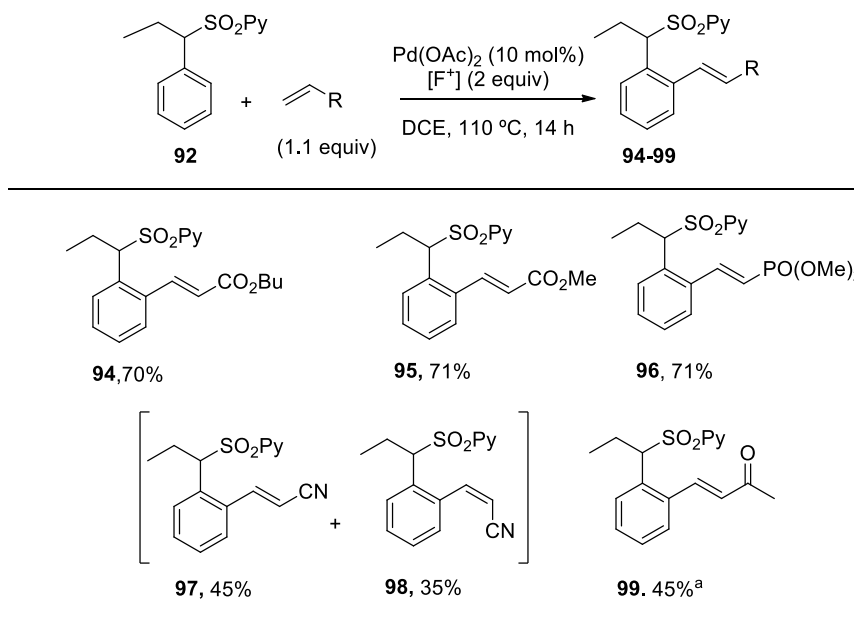
Esquema 3.54

Ante este excelente resultado pasamos a evaluar la reacción de la sulfona **92** con diferentes olefinas mono-activadas (Esquema 3.55). La reacción de **92** con 1.1 equivalentes de acrilato de butilo condujo con una conversión completa a una mezcla 93:7 de los productos de mono- y di-olefinación, aislándose el primero (**94**) con un 70% de rendimiento.¹²⁷ Análogamente, el empleo de acrilato de metilo (1.1 equiv) permitió obtener el producto esperado de mono-alquienilación **95** con un 71% de rendimiento, sin que en este caso se observara el producto de di-olefinación en el crudo de reacción. Estos productos de mono-olefinación con acrilatos (**94** y **95**) resultaron perfectamente estables, en claro contraste con los productos de mono-olefinación de la sulfona **48** (sin sustitución bencílica) cuya fácil descomposición impidió su aislamiento como productos puros.

El uso de 1.1 equivalentes de vinilfosfonato de dimetilo en la reacción con **92** proporcionó con una conversión del 94% el producto de mono-olefinación **96**, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 71%. Cuando se aumentó la cantidad de olefina utilizada hasta 1.2 equivalentes para alcanzar una conversión completa, se observó la aparición en el crudo de reacción del producto de di-olefinación (mono-/di- = 85:15). La reacción con 1.1 equivalentes de acrilonitrilo evolucionó con conversión completa hacia dos diferentes productos de mono-alquienilación **97** y **98**, en una proporción 60:40, que pudieron separarse mediante cromatografía en columna y aislarse con rendimientos de 45% y 38%, respectivamente. Un análisis de los productos puros aislados nos permitió identificar el mayoritario **97** como el de configuración *trans* mientras que el minoritario **98** se correspondía con el isómero *cis*. La asignación de las configuraciones *cis* y *trans* se

¹²⁷ El empleo de 2 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó una mezcla 50:50 de los productos de mono- y di- alquienilación.

llevó a cabo observando las constantes de acoplamiento en el espectro de ^1H -RMN de los protones olefínicos (15 Hz para el compuesto de configuración *trans* y 10 Hz para el compuesto de configuración *cis*). Como última olefina mono-sustituída se llevó a cabo la reacción con la but-3-en-2-ona. El uso de 1.5 equivalentes de la misma condujo con una conversión del 73% a una mezcla 85:15 de los productos de mono- y di-olefinación, respectivamente. El producto de mono-olefinación **99** se obtuvo tras cromatografía en columna con un rendimiento del 45%.

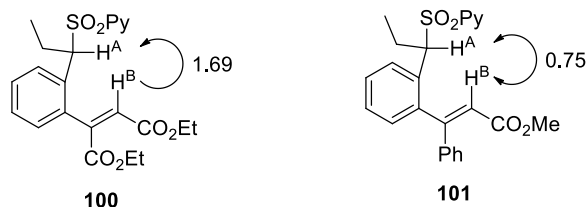
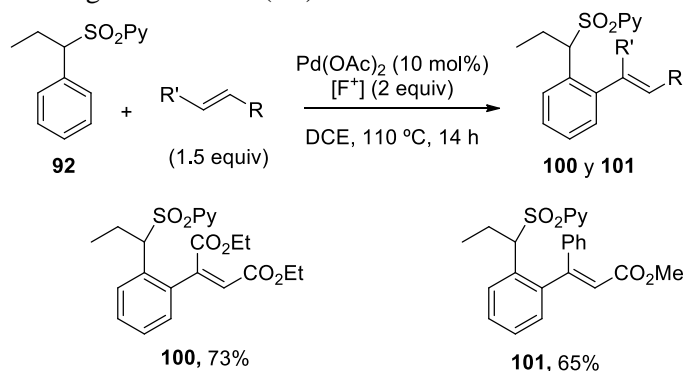


^a 1.5 equivalentes de olefina.

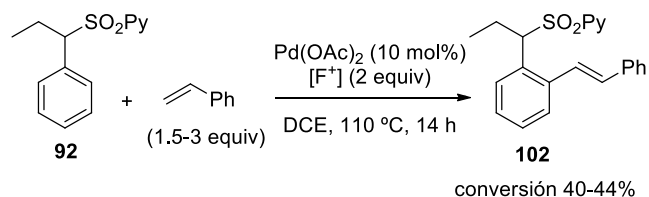
Esquema 3.55

La reacción también resultó ser efectiva con olefinas α,β -disustituídas (Esquema 3.56). Por ejemplo, la olefinación de **92** con 1.1 equivalentes de fumarato de dietilo, proporcionó de manera exclusiva el producto mono-olefinado **100** con una conversión del 90% (73% de rendimiento). En este caso, la utilización de 2 equivalentes de alqueno proporcionó con conversión completa una mezcla 93:7 de productos de mono- y di-alquenilación, respectivamente. La purificación de esta mezcla por columna cromatográfica condujo al producto **100** con un rendimiento del 73%. También se utilizó con éxito el cinamato de metilo como agente olefinante. La reacción de **93** en presencia de 1.5 equivalentes del mismo proporcionó selectivamente el producto de mono-olefinación **101** con una

conversión del 69% y un 65% de rendimiento en producto aislado. La configuración del doble enlace de ambos compuestos se corroboró mediante un experimento de ^1H -RMN nOe (Figura 3.8), que mostraba una clara correlación entre uno de los hidrógenos bencílicos (H^{A}) y el hidrógeno olefínico (H^{B}).

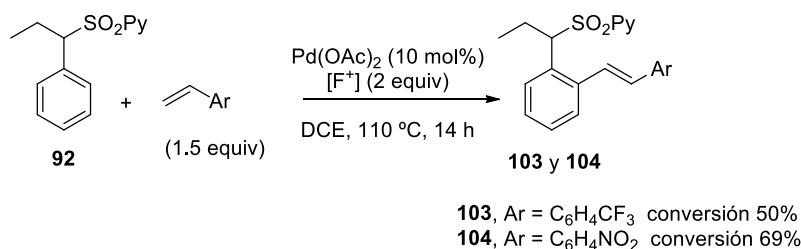


Debido a los prometedores resultados observados con el uso de estirenos en la reacción de alquienilación de la bencil 2-piridil sulfona **48**, donde el principal problema era la escasa selectividad en la mono- frente a la di-olefinación, nos planteamos explorar esta olefina con el sustrato α -etilado, ya que podría dar lugar a un aumento en la mono-selectividad del proceso. Sin embargo, la reacción de **92** con 1.5 equivalentes de estireno, transcurrió limpiamente para dar únicamente el producto de mono-olefinación, pero con una conversión modesta (aprox. 40%). Un resultado similar se obtuvo al utilizar 3 equivalentes de estireno (Esquema 3.57).



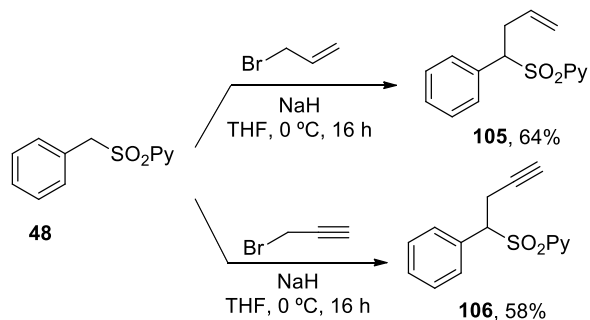
Esquema 3.57

Para intentar aumentar la reactividad, llevamos a cabo la reacción de **92** con estirenos que poseyesen grupos atractores de electrones, tales como CF₃ o NO₂ (Esquema 3.58). Se observó en ambos casos una total selectividad hacia el producto de mono-olefinación, y valores de conversión superiores a los observados con estireno, pero aún con valores modestos (50% y 69%, respectivamente). Por otra parte, este problema de reactividad se vio agravado por el similar R_f que presentaban el sustrato de partida y los productos finales, lo que dificultaba enormemente la purificación cromatográfica.



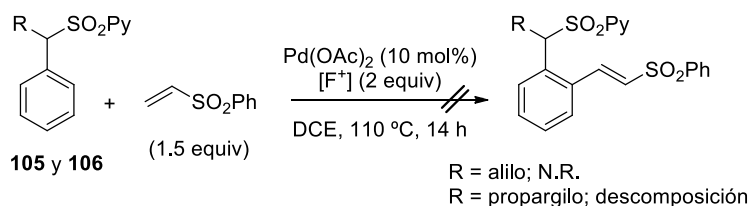
Esquema 3.58

Ya que la reacción con un sustituyente etilo en posición bencílica había proporcionado buenos resultados, nos planteamos la síntesis y evaluación de otras sulfonas con diferente sustitución en dicha posición. Para ello, se hizo reaccionar el carbanión α-sulfonilado del sustrato **48**, generado *in situ* mediante tratamiento con NaH (THF, 0 °C), con agentes alquilantes tales como bromuro de alilo o bromuro de propargilo. Según se recoge en el Esquema 3.59 las correspondientes sulfonas α-alkiladas **105** y **106** se obtuvieron con rendimientos aceptables (64% y 68%, respectivamente).



Esquema 3.59

Ambos compuestos se sometieron a la reacción con la olefina modelo, la fenil vinil sulfona, en las condiciones optimizadas. Desafortunadamente, sin embargo, en ninguno de los dos casos se observaron los productos de olefinación deseados. El sustrato alilado **105** resultó ser inerte a esta transformación, recuperándose inalterado, mientras que el propargil-derivado **106** dio lugar a una mezcla compleja de productos (Esquema 3.60).



Esquema 3.60

3.5.2 Reacción de alquenilación de fenetilsulfonas

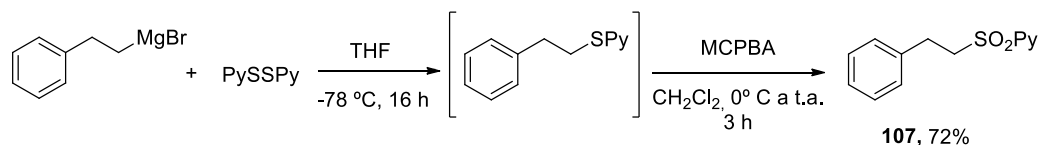
3.5.2.1 Optimización del sistema catalítico y del sustrato

- Elección del sustrato adecuado para la reacción

La elevada reactividad mostrada por los sustratos derivados de bencil 2-piridil sulfona nos llevó a estudiar la extensión de la reacción de *orto*-olefinación C–H a sustratos derivados de fenetil 2-piridil sulfona, los cuales poseen el átomo de nitrógeno coordinante una posición más alejada del enlace C–H reactivo.

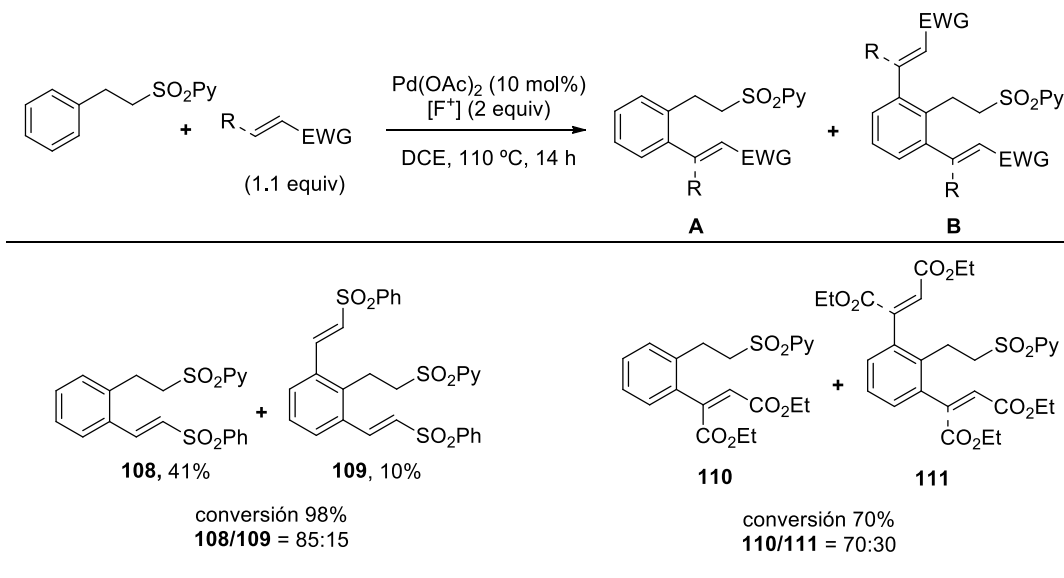
- Síntesis de la fenetil 2-piridil sulfona

En primer lugar se sintetizó la fenetil-(2-piridil)sulfona **107** por reacción de cloruro de fenetilmagnesio con disulfuro de 2-piridilo (ambos reactivos comerciales) en THF a -78 °C y posterior oxidación *in situ* del tioéter resultante con 2 equivalentes de MCPBA (DCM, 0° C, 3 h), aislándose como un sólido estable con un rendimiento del 72% (Esquema 3.61).



Esquema 3.61

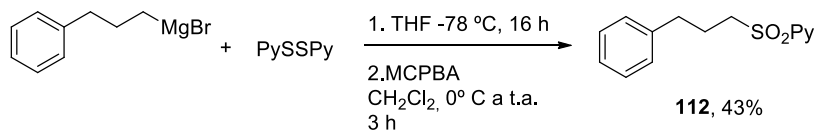
A continuación la sulfona **107** se sometió a la reacción de *orto*-olefinación en las condiciones optimizadas para las bencil 2-piridil sulfonas, utilizando fenil vinil sulfona y fumarato de dietilo como olefinas activadas (1.1 equivalentes, Esquema 3.62). Se observó gratamente que esta sulfona homóloga también participaba en la reacción de olefinación con un nivel de reactividad similar a las bencil sulfonas análogas. En ambos casos se observó la formación mayoritaria del producto de mono-olefinación en la posición *orto*, si bien acompañado con una cantidad significativa del producto de di-olefinación. Además, al igual que ocurriera anteriormente, la presencia de este último en el crudo de reacción dificultaba la purificación de la mezcla. Así, el producto de mono-olefinación con fenil vinil sulfona **108** se obtuvo con un 41% de rendimiento, mientras que los productos de mono- y di-olefinación con fumarato de dietilo no pudieron aislarse puros a partir de la mezcla de reacción.



Esquema 3.62

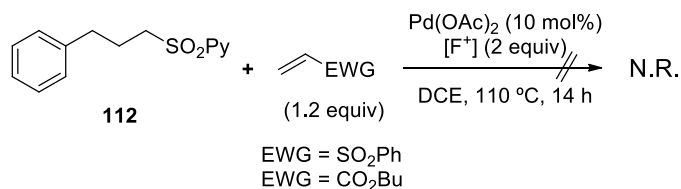
- Evaluación de la sulfona homóloga fenilpropil 2-piridil sulfona

Esta funcionalización C–H remota de la fenetil 2-piridil sulfona **107**, nos condujo a preguntarnos si esta reactividad se mantendría al alargar en un metileno más la cadena carbonada que separa el anillo aromático del grupo SO₂Py director; en otras palabras, si sería posible extender esta reacción a derivados de fenilpropil sulfonas. En primer lugar, se sintetizó la fenilpropil 2-piridil sulfona (**112**) mediante reacción de bromuro de fenilpropilmagnesio con disulfuro de 2-piridilo (THF, -78 °C, 16 h) y posterior oxidación *in situ* del tioéter resultante con 2 equivalentes de MCPBA (DCM, 0° C, 3 h), aislándose con un rendimiento del 43% (Esquema 3.63).



Esquema 3.63

A continuación se sometió al sustrato **112** a la reacción con fenil vinil sulfona (1.2 equivalentes) en las condiciones óptimas de reacción, pero desafortunadamente se recuperó el material de partida inalterado (Esquema 3.64). Idéntico resultado negativo se obtuvo al estudiar la reacción con el acrilato de butilo.



Esquema 3.64

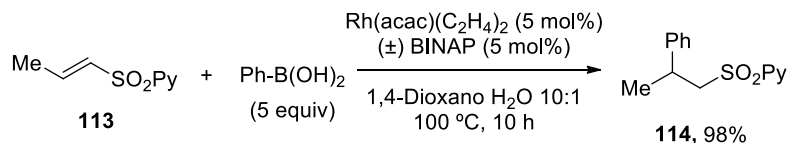
- *Reactividad de fenetil 2-piridil sulfonas con sustitución bencílica*

Teniendo en cuenta los buenos resultados que había proporcionado la presencia de un sustituyente en posición bencílica en la olefinación de derivados de bencil sulfonas, decidimos aplicar esta estrategia para minimizar la formación de los productos de di-*orto*-olefinación en los derivados de fenetil sulfona. Dado que en este caso los productos ramificados en la posición bencílica implicaban una funcionalización en posición β a la sulfona, decidimos abordar la síntesis de estos compuestos mediante procesos catalíticos de adición conjugada de reactivos nucleófilos a 2-piridil sulfonas α,β -insaturadas. Como se ha comentado en la introducción de la presente Tesis Doctoral, nuestro grupo investigador posee experiencia en esta área, habiendo descrito varios procedimientos eficaces de adición conjugada catalítica asimétrica a este tipo de sustratos.⁴¹

- *Síntesis de derivados de fenetil 2-piridil sulfonas β -sustituídos*

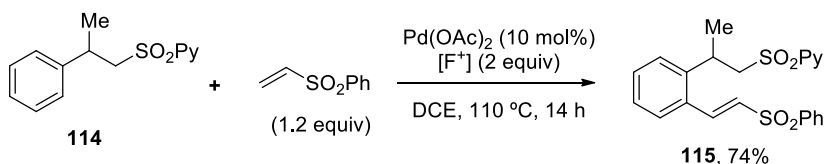
Para evaluar la influencia del sustituyente en posición bencílica decidimos preparar la sulfona **114** ramificada con un sustituyente metilo en posición β . Este compuesto se sintetizó fácilmente haciendo uso de la metodología previamente descrita por nuestro grupo investigador para la adición conjugada asimétrica catalizada por Rh de ácidos borónicos a 2-piridil sulfonas α,β -insaturadas. Sin embargo, dado que en estas pruebas iniciales de reactividad nos interesaba el producto **114** racémico, se empleó el ligando (\pm)-BINAP en lugar de (*S,S*)-chiraphos optimizado para la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos. Como se muestra en el Esquema 3.65, la sulfona deseada **114** se obtuvo con un excelente rendimiento (98%) en estas condiciones.

⁴¹ a) P. Mauleón, J. C. Carretero *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195; b) P. Mauleón, J. C. Carretero *Chem. Commun.* **2005**, 4961; c) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9924.



Esquema 3.65

Al someter al sustrato **114** a las condiciones optimizadas de olefinación con fenil vinyl sulfona (1.2 equiv) se observó la formación selectiva del sustrato de mono-olefinación **115**, aislándose con un rendimiento del 74% (Esquema 3.66).



Esquema 3.66

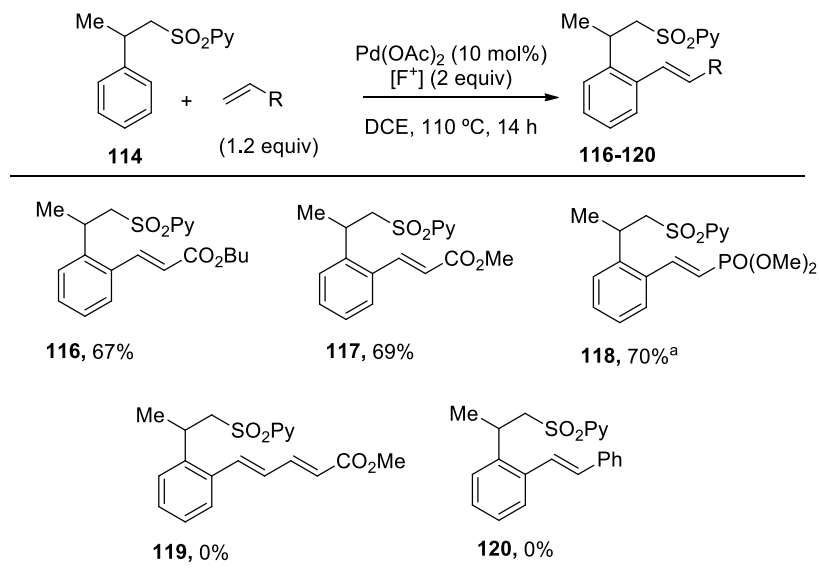
Estos resultados confirmaban que el mayor impedimento estérico derivado de la ramificación en la posición β tenía un efecto muy positivo en el control de la mono-olefinación.

3.5.2.2 Alcance estructural del proceso

A continuación nos propusimos establecer la versatilidad estructural del método, tanto en lo que se refiere a la sustitución en el alqueno como en la sulfona.

- Versatilidad con respecto a la olefina

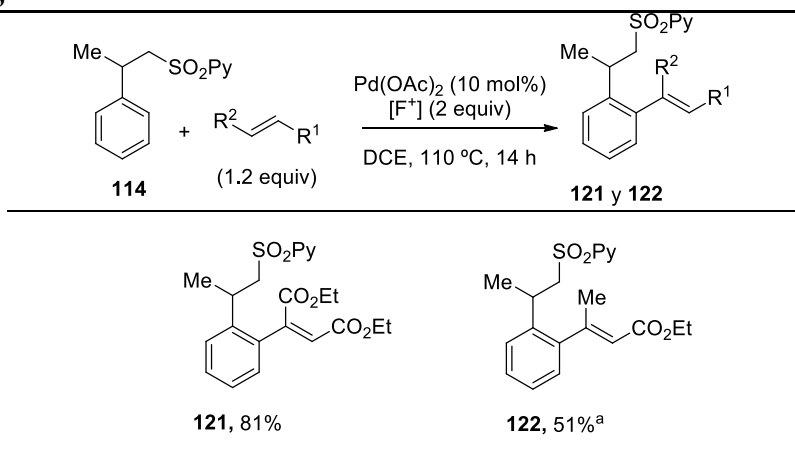
Para este estudio se eligió como sustrato modelo la sulfona β -metilada **114**, que se sometió a la reacción con 1.2 equivalentes de diferentes olefinas (Esquema 3.67). El empleo de acrilato de butilo o acrilato de metilo condujo a los derivados mono-olefinados **116** y **117**, respectivamente, como únicos productos de reacción (rendimientos del 67% y 69%, respectivamente). El vinilfosfonato de dimetilo proporcionó el producto de mono-olefinación **118** acompañado de trazas (mono-/di- =93:7) del producto de di-olefinación. Para evitar la tediosa separación de ambos se repitió la reacción reduciendo la cantidad de olefina a 1.1 equivalentes, observándose en este caso la exclusiva formación del producto de mono-olefinación, lo que facilitó su aislamiento con buen rendimiento (70%). Desafortunadamente, la alquenilación con olefinas mono-sustituidas menos activadas, tales como el (*E*)-penta-2,4-dienoato de metilo o el estireno, no tuvo lugar, recuperándose el sustrato de partida inalterado en ambos casos.



^a 1.1 equivalentes de olefina.

Esquema 3.67

También se examinaron olefinas *trans*- α,β -disustituidas (Esquema 3.68). Por ejemplo, la reacción de la sulfona **114** con fumarato de dietilo proporcionó limpiamente el producto de mono-olefinación **121**, que se aisló con un rendimiento del 81% tras columna cromatográfica. El crotonato de etilo también condujo selectivamente al producto de mono-olefinación **122** pero con una conversión del 65%. Para compensar la menor reactividad de este alqueno se elevó la cantidad de olefina a 1.5 equivalentes, lo que se tradujo en una conversión del 80% (51% del producto de olefinación **122** tras purificación cromatográfica).



^a 1.5 equivalentes de olefina.

Esquema 3.68

La determinación de la configuración *Z* del doble enlace del producto **121** se estableció a partir de experimentos de ¹H-RMN, siendo especialmente diagnóstico el contacto nOe significativo (1.28%) observado entre el protón vinílico (H^A) y el CH₂ en posición α al grupo sulfonilo (H^B , Figura 3.9).

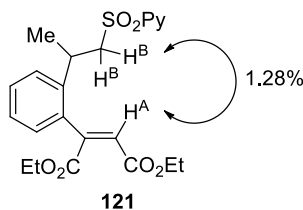
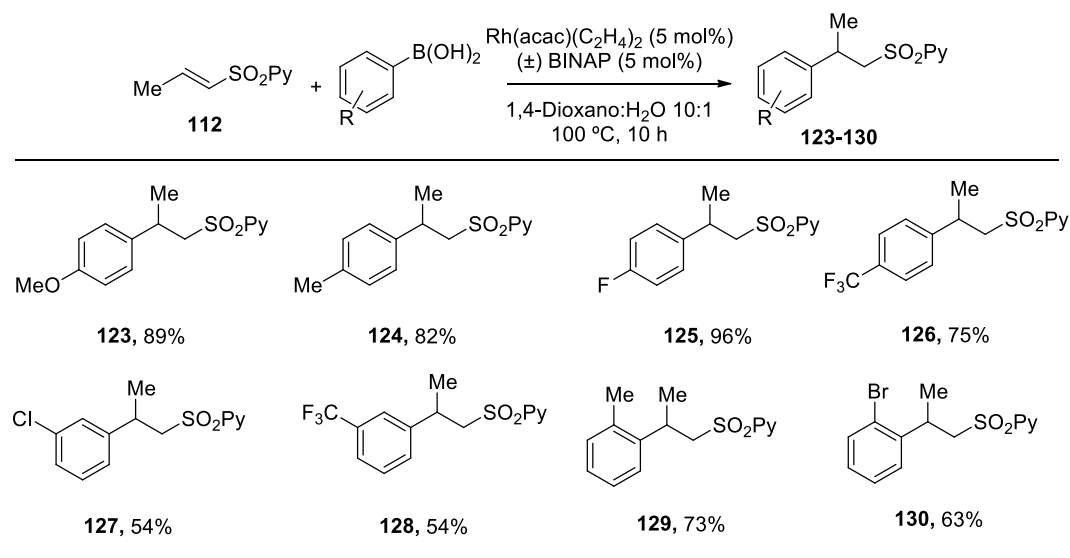


Figura 3.9: Correlación nOe de los protones H^A y H^B del compuesto 121

- Efecto de la sustitución en el anillo aromático

Para evaluar este aspecto estructural se sintetizaron diferentes sustratos de partida con sustituyentes de variada naturaleza estérica y electrónica en el anillo aromático. Para ello se utilizó nuevamente nuestra metodología de adición conjugada catalizada por rodio de ácidos arilborónicos a la 2-piridil 1-propenil sulfona. Los compuestos de adición **123-130** se obtuvieron en general con buenos rendimientos (54-96%) a partir de ácidos arilborónicos diferentemente sustituidos (Esquema 3.69).

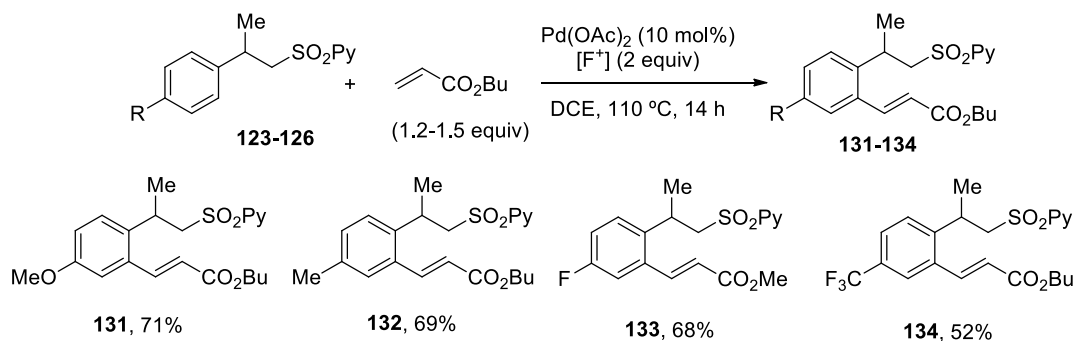


Esquema 3.69

Los resultados obtenidos en la alquienilación de los sustratos **123-130** con acrilato de butilo se describen a continuación.

- Reacción de olefinación de sustratos *para*-sustituídos

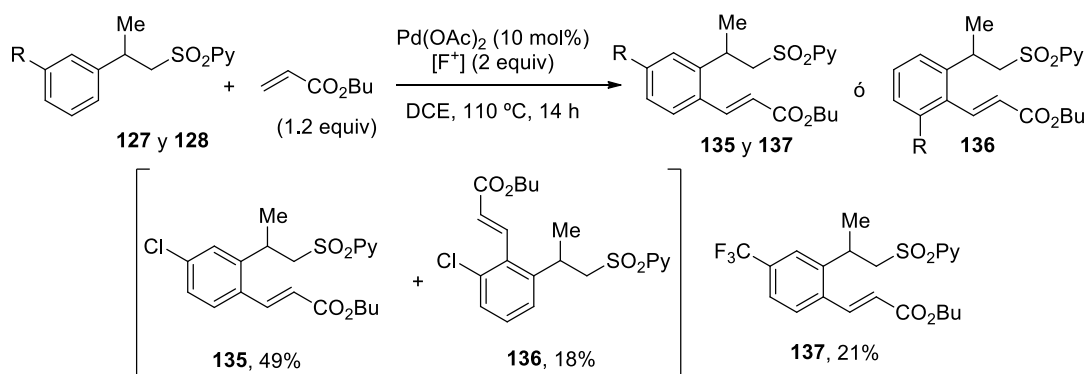
Se evaluó en primer lugar la sustitución en posición *para* del anillo aromático. (Esquema 3.70). Independientemente de la naturaleza electrónica dadora o aceptora del sustituyente, se obtuvieron con buenos rendimientos los productos de mono-*orto*-olefinación, si bien los sustratos portadores de grupos dadores de electrones mostraron una reactividad superior a los sustituidos con grupos atractores de electrones. Así, los sustratos *p*-metoxi-sustituído **123** o *p*-metil-sustituído **124** reaccionaron con 1.2 equivalentes de acrilato de butilo para dar limpiamente los correspondientes productos de mono-olefinación **131** y **132** con buenos rendimientos (71% y 69%). Los sustratos **125** y **126**, ambos portadores de grupos atractores de electrones (F y CF₃, respectivamente) necesitaron 1.5 equivalentes de acrilato para alcanzar conversiones elevadas hacia los productos de mono-olefinación (**133** y **134**, 68% y 52%, respectivamente). El menor rendimiento en la síntesis de **134** es debido a la difícil separación cromatográfica de las trazas del sustrato de partida.



Esquema 3.70

- Reacción de olefinación de sustratos *meta*-sustituídos

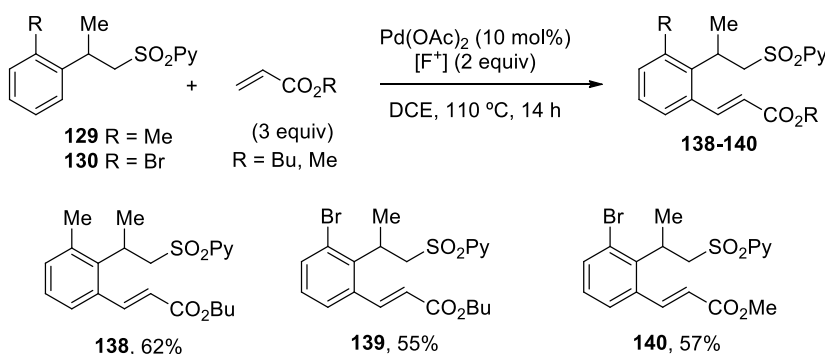
Cuando se emplearon sustratos *meta*-sustituídos en la reacción de olefinación se observó que generalmente el producto mayoritario en la reacción de olefinación es aquel que presenta el alqueno instalado en la posición *orto* menos congestionada estéricamente (Esquema 3.71). Así, por ejemplo, la reacción del sustrato *meta*-cloro-sustituído con 1.2 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó con conversión completa una mezcla 78:22 de los productos de mono-olefinación en la posición menos impedida (**135**) y más impedida (**136**). Ambos productos se separaron por columna cromatográfica aislándose con rendimientos del 49% y 18%, respectivamente. Se observó una reactividad claramente inferior a partir del sustrato de partida portador del grupo CF_3 (21% en la formación del producto de mono-olefinación **137**) lo que debe estar relacionado con su carácter fuertemente desactivante, especialmente al encontrarse en posición *para* respecto del enlace C–H reactivo.



Esquema 3.71

- Reacción de olefinación de sustratos *orto*-sustituídos

Finalmente se evaluó el efecto de la sustitución en la posición *orto* del anillo (Esquema 3.72). El mayor impedimento estérico de este tipo de sustratos hizo que fuera necesario aumentar la cantidad de olefina a 3 equivalentes para obtener conversiones completas. La reacción del sustrato **129**, con un sustituyente *orto*-metilo, con acrilato de butilo condujo al producto de olefinación **138** con un rendimiento del 62%. La reacción toleró también la presencia de un átomo de bromo (sustrato **130**) como lo demuestra la obtención de los productos **139** y **140** (55% y 57%) tras reacción con acrilato de butilo y de metilo, respectivamente. La tolerancia del átomo de bromo a las condiciones de reacción es interesante de cara a posibles aplicaciones posteriores en procesos de acoplamiento catalizados por metales.



Esquema 3.72

Curiosamente, el espectro de ^1H -RMN de los productos **139** y **140** mostraba muchas de las señales desdobladas. Dicho desdoblamiento se atribuyó a la presencia de rotámeros debido a la falta de libre giro entorno al congestionado enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}(\text{Me})$ como consecuencia de estar flanqueado por dos sustituyentes en *orto*. Para confirmar esta hipótesis y corroborar la existencia de rotámeros en el compuesto **139**, se procedió a estudiar la variación de las señales en el espectro de ^1H -RMN al incrementar la temperatura (Figura 3.10). Se observó que a 100 °C se alcanza la temperatura de coalescencia, apreciándose que la mayoría de señales colapsan para dar el espectro de una única especie.

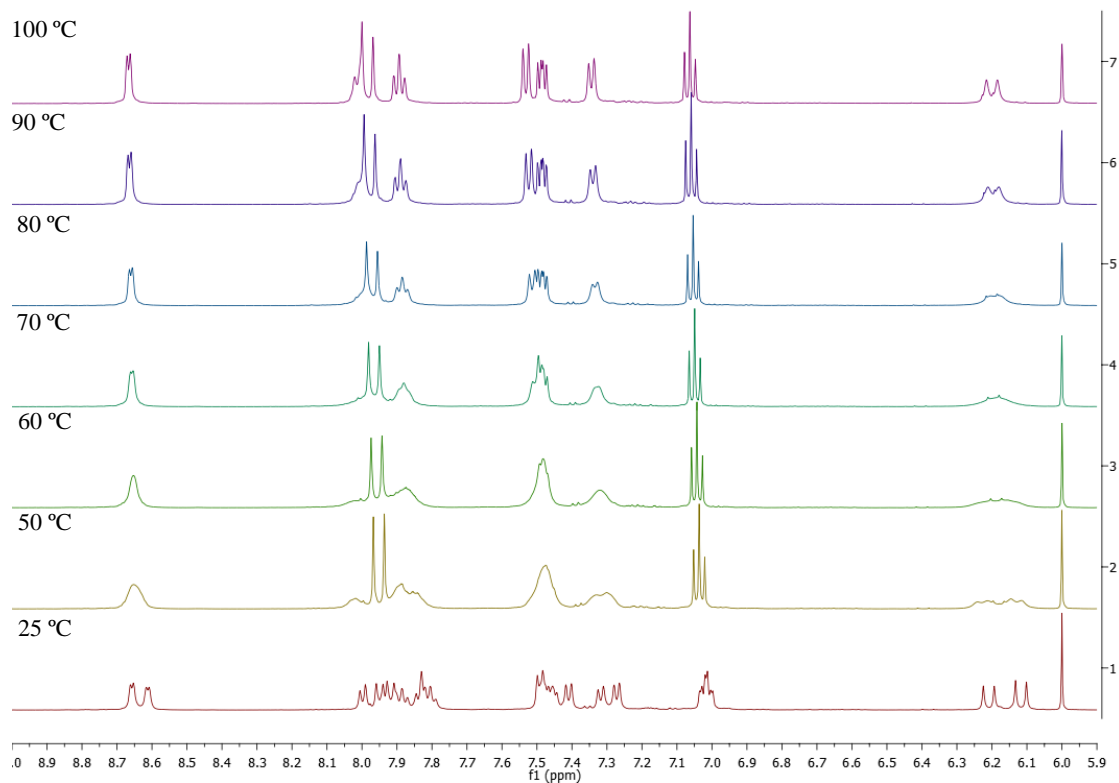
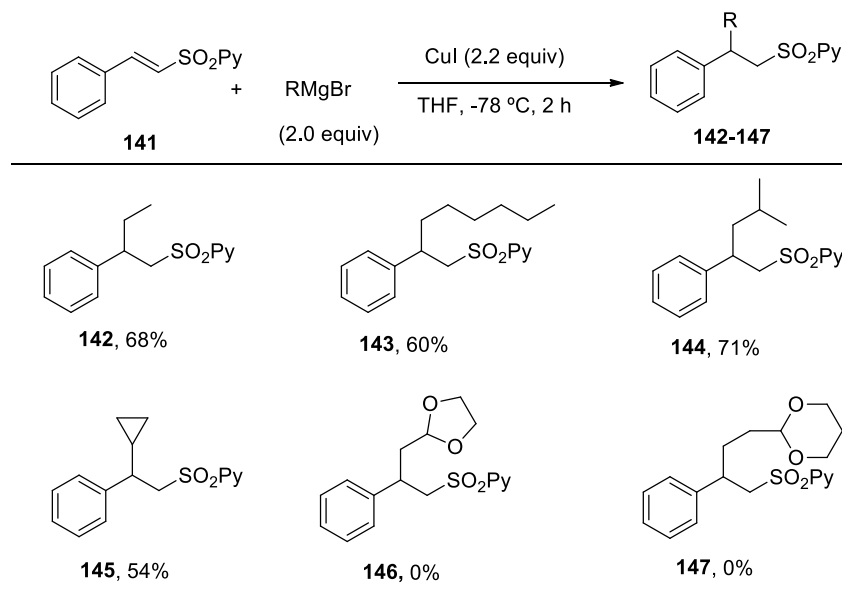


Figura 3.10: Estudio de coalescencia del compuesto 139

- Versatilidad con respecto a la naturaleza del sustituyente en posición bencílica

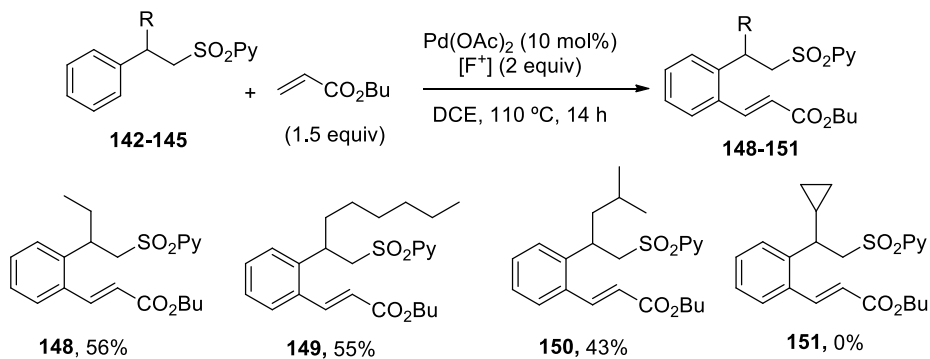
Se pasó a evaluar a continuación el alcance estructural en cuanto al sustituyente en posición bencílica. La síntesis de una batería de β -fenil- β -alquil sulfonas se abordó por reacción de adición conjugada promovida por cobre(I) de reactivos de Grignard a la 2-feniletetil 2-piridil sulfona **141**, según la metodología descrita por el grupo de Feringa.¹²⁸ Como se muestra en el Esquema 3.73, esta estrategia dio acceso a los derivados de fenetil sulfona **142-147**, portadores en la posición β de grupos alquilo con distinto patrón de sustitución. Desafortunadamente, la reacción de adición de reactivos de Grignard portadores de grupos acetales no tuvo lugar.

¹²⁸ F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752.



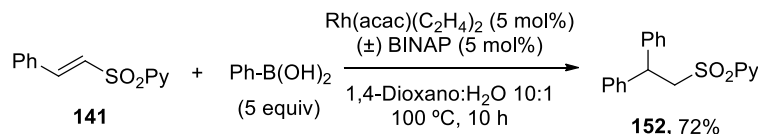
Esquema 3.73

En comparación con el sustrato β -metilado **114**, los derivados **142-145** mostraron una reactividad inferior, evidenciando nuevamente la sensibilidad de esta reacción a interacciones estéricas (Esquema 3.74). Por ejemplo, la reacción del sustrato **142**, portador de un sustituyente etilo en posición β , con 1.2 equivalentes de acrilato de butilo proporcionó el producto de mono-olefinación **148** con un 81% de conversión. Fue necesario incrementar la cantidad de olefina a 1.5 equivalentes para alcanzar una conversión completa, aislándose **148** con un 56% de rendimiento. Un resultado muy similar se obtuvo en la reacción del sustrato **143**, también portador de un grupo alquilo lineal (hexilo) que condujo al correspondiente producto de mono-olefinación **149** con un 55% de rendimiento en presencia de exceso de acrilato de butilo (1.5 equiv). En concordancia con estos resultados, el derivado **144**, portador de un grupo alquilo ramificado en posición β más voluminoso (isobutilo), se transformó en el producto de olefinación **150** con una conversión incompleta (85%) incluso en presencia de 1.5 equiv de acrilato de butilo (43% de rendimiento). Por último, el sustrato **145**, que presenta ramificación en posición α (grupo ciclopropilo) y por tanto mayor impedimento estérico, resultó inerte en la reacción con acrilato de butilo, recuperándose el sustrato de partida.



Esquema 3.74

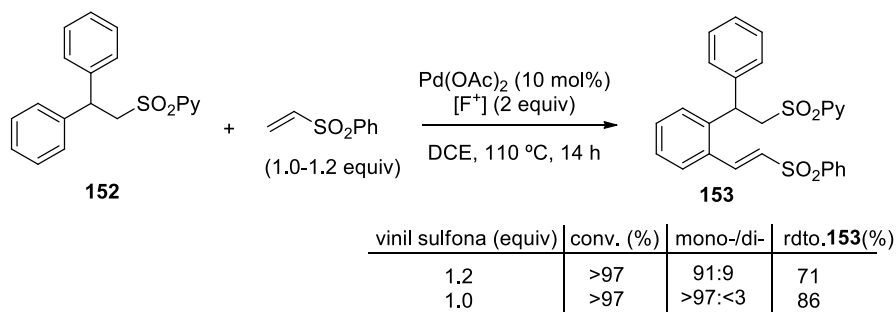
Por otra parte, también resultaba interesante evaluar la reactividad de 2-piridil sulfonas β,β -diariladas, es decir, sustratos que poseen en posición β dos grupos arilo potencialmente reactivos. Inicialmente, abordamos la síntesis del derivado más sencillo, la 2,2-difeniletil 2-piridil sulfona **152**. La síntesis de este sustrato se llevó a cabo con buen rendimiento (72%) mediante adición conjugada de ácido fenilborónico catalizada por $\text{Rh}(\pm)\text{-BINAP}^{41}$ a la 2-feniletil 2-piridil sulfona **141** (Esquema 3.75).



Esquema 3.75

La reacción del compuesto β,β -difeníl-sustituido **152** con 1.2 equivalentes de fenil vinil sulfona en las condiciones habituales condujo a una mezcla 91:9 de los productos de mono- y di-olefinación, el primero de los cuales fue aislado con un 71% de rendimiento. Para minimizar la cantidad de producto de di-olefinación en la mezcla decidimos repetir la reacción disminuyendo la cantidad de vinil sulfona a 1.0 equivalentes, observando en estas nuevas condiciones la formación selectiva del producto de mono-olefinación **153**, que se aisló con un rendimiento del 86% (Esquema 3.76).

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

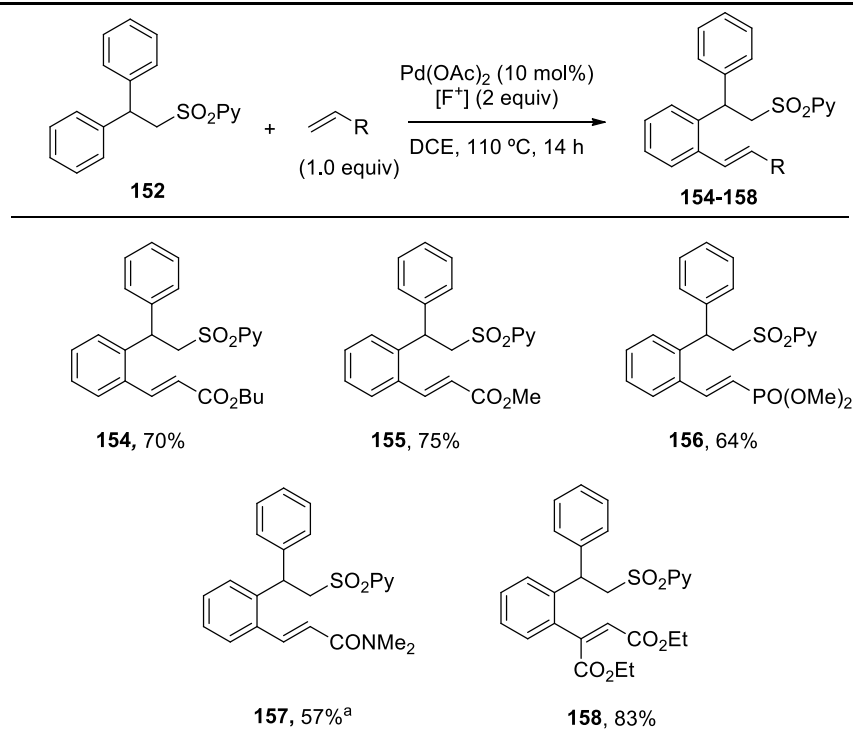


Esquema 3.76

Esta eficaz transformación del sustrato **152**, aquiral, en la disulfona **153**, quiral y con una superior complejidad estructural y funcional, era muy interesante ya que se presta al desarrollo de una variante catalítica enantioselectiva, lo que incrementaría enormemente el valor sintético del método. En este sentido, cabe destacar que existen muy pocos ejemplos en la bibliografía sobre funcionalización directa de enlaces C–H catalítica asimétrica.¹²⁹ Dado su gran interés, este objetivo ha sido abordado en esta Tesis Doctoral y se describirá en la parte final de este capítulo.

Como siguiente paso en este estudio exploramos el alcance estructural de la olefinación del compuesto **152** enfrentándolo a una batería de olefinas (Esquema 3.77). La reacción con acrilato de butilo y acrilato de metilo proporcionó con una conversión completa los correspondientes productos de mono-olefinación **154** y **155** con buenos rendimientos (70% y 75%, respectivamente). Un resultado muy similar se obtuvo con el vinilfosfonato de dimetilo (producto **156**, 64% de rendimiento). Incluso una olefina menos activada como la *N,N*-dimetilacrilamida, que había resultado inerte en la reacción con **48**, reaccionó eficazmente con la sulfona **152** dando lugar al correspondiente producto **157** con un 57% de rendimiento. Finalmente, una olefina α,β -disustituida como el fumarato de dietilo también resultó compatible con la reacción de olefinación de **152**, conduciendo al producto de mono-olefinación **158** con un 83% de rendimiento.

¹²⁹ a) H. M. L. Davies, Q. Jin, P. Ren, A. Y. Kovalevsky, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4165; b) M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19598; c) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094; d) L. Chu, K. -J. Xiao, J.-Q. Yu, *Science*, **2014**, 346, 451.

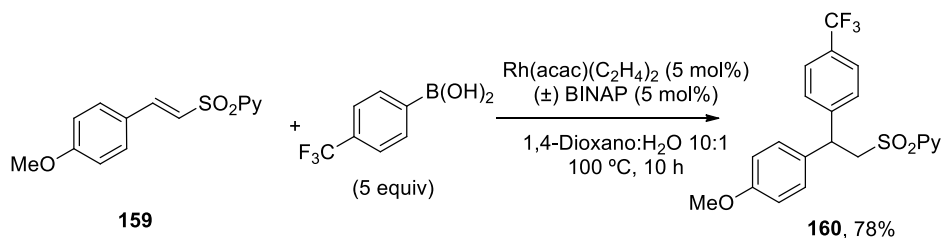


^a 1.1 equivalentes de olefina.

Esquema 3.77

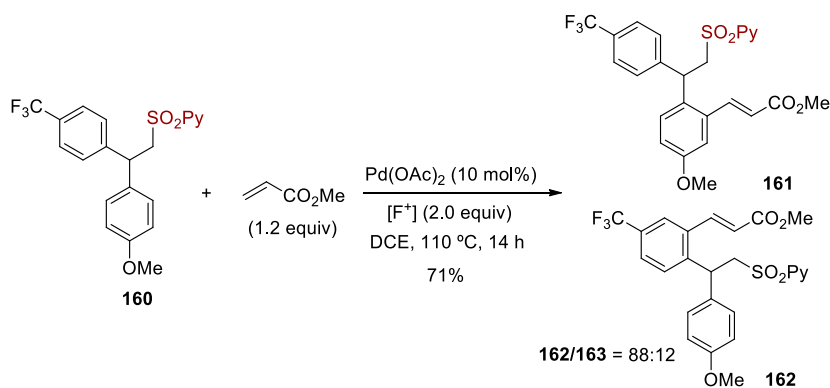
A continuación nos planteamos evaluar el comportamiento de una sulfona β,β -diarilada con dos grupos aromáticos distintos. En este sentido pensamos que la sulfona **160**, portadora de dos grupos arilo electrónicamente muy diferenciados [un *p*-metoxifenilo rico en electrones y un *p*-(trifluorometil)fenilo deficiente en electrones] podría permitirnos evaluar la preferencia electrónica de la reacción mediante un experimento competitivo intramolecular. Para ello, en primer lugar se sintetizó el sustrato de partida **160** mediante adición conjugada catalizada por rodio del ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico a la sulfona α,β -insaturada **159** (Esquema 3.78).⁴¹

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.



Esquema 3.78

El sustrato **160** se sometió a la reacción con acrilato de metilo (1.1 equiv) en las condiciones optimizadas. Tras 14 horas se obtuvo limpiamente una mezcla 88:12 de los dos posibles compuestos de mono-*orto*-olefinación. El análisis de las señales del crudo de reacción por ^1H -RMN nos permitió identificar el producto mayoritario de la reacción como el resultante de la alquenilación del grupo arilo rico en electrones (**161**), mientras que el minoritario era el que provenía de la alquenilación en el arilo pobre en electrones (**162**). Tras una muy cuidadosa columna cromatográfica se pudo obtener el producto mayoritario **161** acompañado de trazas del producto minoritario **162** con un 71% de rendimiento (Esquema 3.79). Como cabía esperar, este resultado indica que la reacción de olefinación es más rápida en los sistemas aromáticos ricos en electrones que en los pobres en electrones, lo que estaría de acuerdo con un mecanismo de tipo paladación electrófila. Por otra parte, está también en línea con la menor reactividad observada anteriormente en sustratos portadores de grupos fuertemente atractores de electrones tales como CF_3 o CO_2Me .



Esquema 3.79

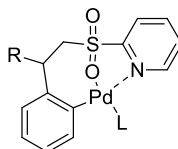
3.6 Interpretación mecanística

En el Esquema 3.80 se muestra una propuesta mecanística muy preliminar y simplificada por la reacción de alquenilación. Esta se basaría en los precedentes descritos en la bibliografía en reacciones de alquenilación catalizadas por paladio y en los estudios teóricos en curso¹³⁰ sobre la reacción de olefinación de *N*-(2-piridil)sulfonyl anilinas, bencilaminas y fenetilaminas (véase Anexo I).

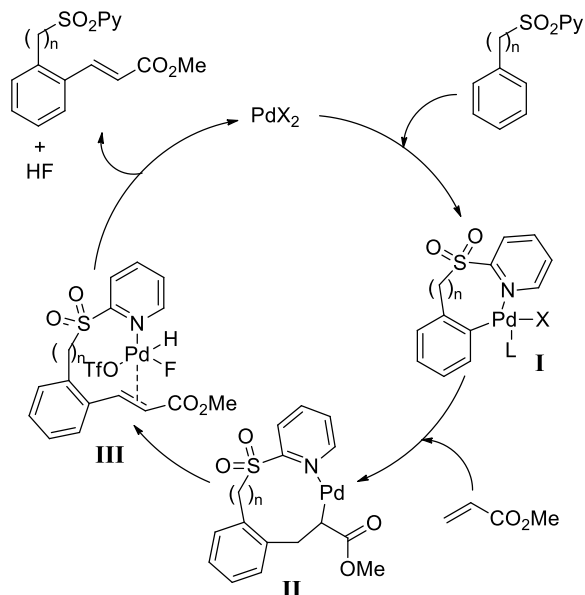
La reacción se iniciaría con una ciclopaladación en la posición *orto* facilitada por la coordinación previa de la sal de Pd^{II} al nitrógeno piridínico del grupo director SO₂Py,¹³¹ para generar el paladaciclo de 7 eslabones **I**.¹³² Esta etapa de carbopaladación previsiblemente tendría lugar mediante un mecanismo de paladación electrófila, a la luz de la mayor reactividad mostrada por los derivados más ricos en electrones. El paladaciclo **I** evolucionaría mediante una reacción de tipo Heck comenzando por una coordinación del alqueno al paladio, seguido de una inserción migratoria 1,2 para dar el complejo de alquil-Pd **II**. De acuerdo con cálculos teóricos en curso para sustratos referibles, la subsiguiente etapa de β-eliminación de hidrógeno estaría muy dificultada debido a que la rigidez estructural del intermedio **II** impediría el giro torsional necesario para adoptar la conformación que dispone el H^B y el metal en posición relativa *cis*. En cambio, la oxidación de Pd^{II} a Pd^{IV} por el oxidante fuerte [F⁺], incrementándose en dos el número de coordinación del complejo (al incorporar el metal un ligando F y un grupo triflato), facilitaría este proceso de β-eliminación para dar el complejo **III**. Finalmente, una eliminación reductora de HF (que es atrapado por la piridina resultante tras el porceso de oxidación de Pd^{II} a Pd^{IV}) regeneraría la especie de Pd^{II} catalíticamente activa.

¹³⁰ Cálculos teóricos en colaboración con el grupo del profesor Fristrup en la Universidad Técnica de Dinamarca.

¹³¹ En el caso del derivado de fenetil sulfona, no es descartable la estabilización del complejo de ciclopaladación por coordinación del metal tanto al nitrógeno piridínico como al oxígeno sulfonílico de la unidad SO₂Py:



¹³² Aunque escasos, existen algunos precedentes de funcionalización C–H a través de paladaciclos intermedios de 7 eslabones, véase: a) Q. Wang, J. Han, C. Wang, J. Zhang, Z. Huang, D. Shi, Y. Zhao, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4962; b) K. Guo, X. Chen, M. Guan, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1802.



Esquema 3.80

3.7 Aplicación de la metodología a la síntesis de indanos

Habiendo desarrollado un método eficaz para la preparación selectiva de productos de mono-olefinación de derivados de fenetil 2-piridil sulfona, retomamos nuestro objetivo inicial de aplicar esta estrategia a la síntesis de derivados de indano aprovechando la versatilidad química del grupo sulfonilo. Concretamente, nos planteamos que la reacción de tipo Michael intramolecular del carbanión α -sulfonilado al alqueno electrófilo introducido en la etapa de funcionalización C–H proporcionaría un acceso muy directo al esqueleto de indano altamente funcionalizado. Para estudiar esta posibilidad se eligió la disulfona **115** como sustrato modelo para ensayar diferentes bases (Tabla 3.7). Cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) se observó la descomposición del sustrato de partida tras 10 minutos de reacción (entrada 1). Sin embargo, con un simple cambio de catión de litio por potasio, es decir, utilizando 1.5 equivalentes de KHMDS se observó por ^1H -RMN en el crudo de reacción la completa desaparición del sustrato de partida (fácilmente identificable por las señales olefínicas) y la aparición de un nuevo producto muy mayoritario (entrada 2). Para minimizar la aparición de otros subproductos minoritarios, redujimos la cantidad de base a 1.0 equivalentes observando la completa desaparición del producto de partida tras sólo 10 minutos a 0 °C y la obtención del producto **163** como único compuesto observable en la

mezcla de reacción (82% tras columna cromatográfica, entrada 3). También se llevó a cabo la reacción con *Kt*BuO, observándose los mismos resultados que con el uso de KHMDS, pero esta base requirió un tiempo de reacción algo más prolongado (30 min, entrada 4).

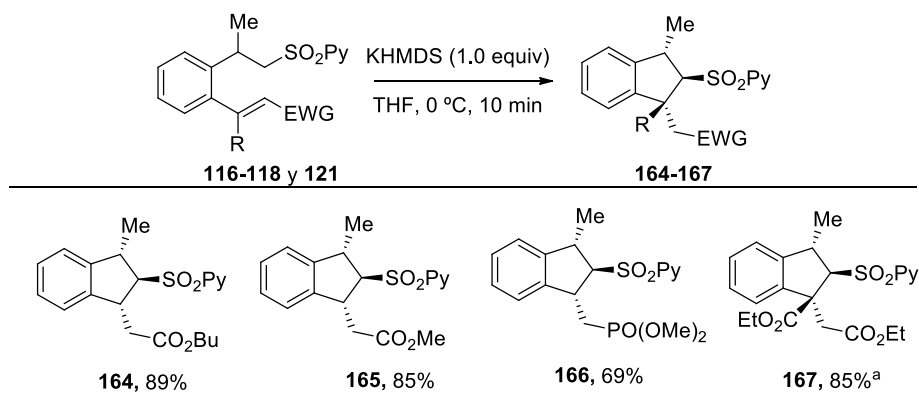
Tabla 3.7: Efecto de la base en la reacción de ciclación

$$\text{115} \xrightarrow[\text{THF, 0 } ^\circ\text{C, 10 min}]{\text{Base}} \text{163}$$

Entrada	Base	Equiv	Conversión (%) ^a
1	LiHMDS	1.5	– ^b
2	KHMDS	1.5	>98 ^c
3	KHMDS	1.0	>98 (89%) ^c
4 ^d	<i>Kt</i> BuO	1.0	>98

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Descomposición del producto de partida. ^c Presencia del producto **163** y subproductos de reacción. ^d 30 min de reacción. ^e Rdto. aislado tras purificación cromatográfica.

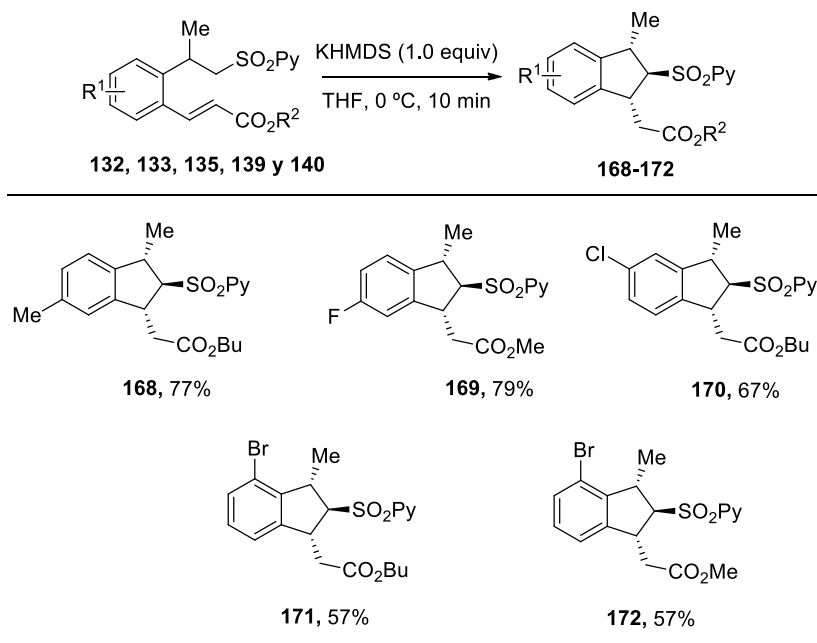
Con las condiciones óptimas en mano, decidimos extender esta reacción de ciclación a una cantidad representativa de los productos de alquenilación previamente obtenidos. En primer lugar se evaluó la reactividad de distintos aceptores de Michael en la etapa de ciclación, para lo cual se sometió a los sustratos **116**, **117**, **118** y **121** a las condiciones optimizadas (Esquema 3.81). La ciclación de los sustratos **116**, **117** y **118** que poseían sustituyentes de tipo acrilato de butilo, acrilato de metilo y vinilfosfonato de dimetilo, respectivamente, proporcionó los productos **164**, **165** y **166** con buenos rendimientos (69-85%) independientemente de la naturaleza del aceptor de Michael presente en el sustrato. En el caso del sustrato **121**, procedente de la reacción con fumarato de dietilo y cuya ciclación genera un centro cuaternario en la posición bencílica, fue necesario elevar la cantidad de base a 1.1 equivalentes para obtener con una conversión total el correspondiente indano **167** (85% tras purificación cromatográfica).



^a 1.1 equivalentes de base

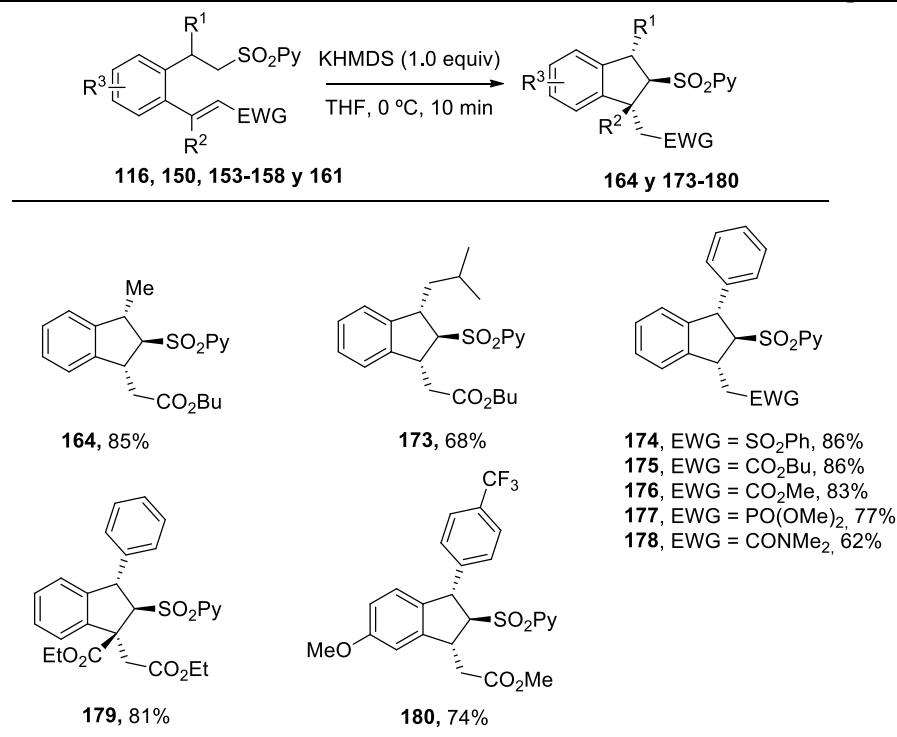
Esquema 3.81

A continuación, se estudió brevemente el efecto de la sustitución *para*, *meta* u *orto* en el anillo aromático (compuestos **132**, **133**, **134**, **139** y **140**). En el caso de sustratos sustituidos en la posición *para* se obtuvieron buenos resultados tanto con sustratos portadores de grupos dadores como aceptores de electrones. Por ejemplo, en el caso del sustrato *para* metil-sustituido **132** se obtuvo el compuesto de ciclación **168** con un rendimiento del 77%, mientras que el derivado fluorado **133** proporcionó con un 79% de rendimiento el compuesto ciclado **169**. La presencia de sustituyentes en posición *meta* como el sustrato cloro-sustituido **135**, proporcionó un resultado similar (producto **170**, 67%). Finalmente, sustratos *orto*-sustituidos como los derivados *orto*-bromados **139** y **140** también evolucionaron hacia los correspondientes derivados de indano, si bien con rendimientos algo inferiores (57% en ambos casos, Esquema 3.82).



Esquema 3.82

Finalmente, se evaluó la reacción de ciclación de sustratos con diferente sustitución en la posición bencílica (Esquema 3.83). Por ejemplo, el sustrato **150**, con un sustituyente isobutilo en la posición β , condujo al correspondiente producto de ciclación **173** de forma completamente estereoselectiva con buen rendimiento (68%), aunque algo inferior al obtenido a partir del correspondiente derivado metilado (producto **164**). Se observó una ciclación muy limpia en la reacción de las sulfonas β,β -diariladas **153-158**, con formación de los correspondientes indanos **174-180** con buenos rendimientos (62-86%), con independencia de la naturaleza del aceptor de Michael (sulfonas, ésteres, amidas o fosfonatos α,β -insaturados) y de la sustitución en el anillo aromático, siendo posible incluso la formación de indanos con un carbono cuaternario (producto **179**).



Esquema 3.83

Desde un punto de vista estereoquímico es interesante resaltar que la ciclación fue en todos los casos completamente estereoselectiva con formación exclusiva del indano con configuración *trans,trans*. La determinación de esta configuración relativa se llevó a cabo mediante estudios de ¹H-RMN en los sustratos **164**, **165** y **174**, principalmente experimentos nOe de irradiación selectiva de los tres protones metínicos del ciclo de cinco eslabones. Como se puede observar en la Figura 3.11, el valor del efecto nOe observado entre los protones H¹ y H³ de los tres sustratos tiene un valor numérico alto (entre 0.44% y 0.84%), lo que indica que ambos protones deben estar en disposición relativa *cis*. Además, los valores bajos de correlación nOe entre H³ y el metileno exocíclico (entre 0.06% y 0.16%) y H¹ y el grupo metilo en los sustratos **164** y **165** (0.08% y 0.12%) refuerzan este hecho. A su vez, al irradiar el protón H² de los tres compuestos se pudieron extraer varias conclusiones. Por un lado, se obtuvieron valores altos en la correlación de H² con el metileno exocíclico (entre 1.03% y 2.15%), lo que sugiere una disposición *cis* entre ambos grupos, y por tanto, una disposición *trans* entre los protones H¹ y H². Por otro lado, en el caso de los dos sustratos **164** y **165** se observaron valores altos en la correlación de H² con el grupo metilo (2.07% y 2.39%), indicando una disposición *cis* entre H² y este grupo, y

Capítulo 3

por consiguiente una disposición *trans* entre H² y H³. Además, al irradiar el protón H² del sustrato **174** se obtuvo un valor bajo en la correlación con el hidrógeno H³, lo que refuerza la idea de la disposición *trans* entre ellos.¹¹⁵ Desafortunadamente, en la mayoría de los casos los datos de correlación entre H² y los protones H¹ y H³ no pudieron obtenerse debido a la similitud de los desplazamientos químicos de estos protones. Todas las correlaciones nOe más significativas se recogen en la Figura 3.11. Por otra parte, los espectros detallados de las irradiaciones en los tres compuestos **164**, **165** y **174** se incluyen en la parte experimental de esta Tesis Doctoral (capítulo 4).

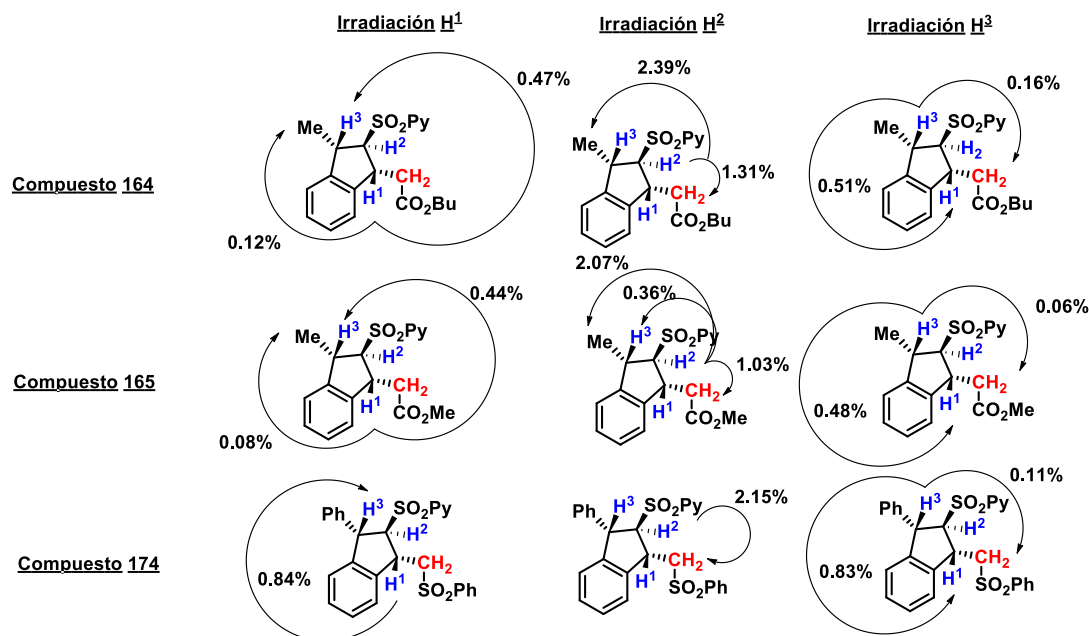


Figura 3.11: Datos diagnósticos de nOe en los indanos **164**, **165** y **174**

Esta asignación configuracional quedó confirmada inequívocamente mediante el análisis por difracción de rayos X de cuatro de los indanos obtenidos (compuestos **167**, **172**, **179** y **180**). Como puede apreciarse en la Figura 3.12, los cuatro indanos presentan configuración *trans*, *trans*.

¹¹⁵ Para una comparación de los valores de correlación nOe con los de sustratos similares, véase: C. Navarro, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217.

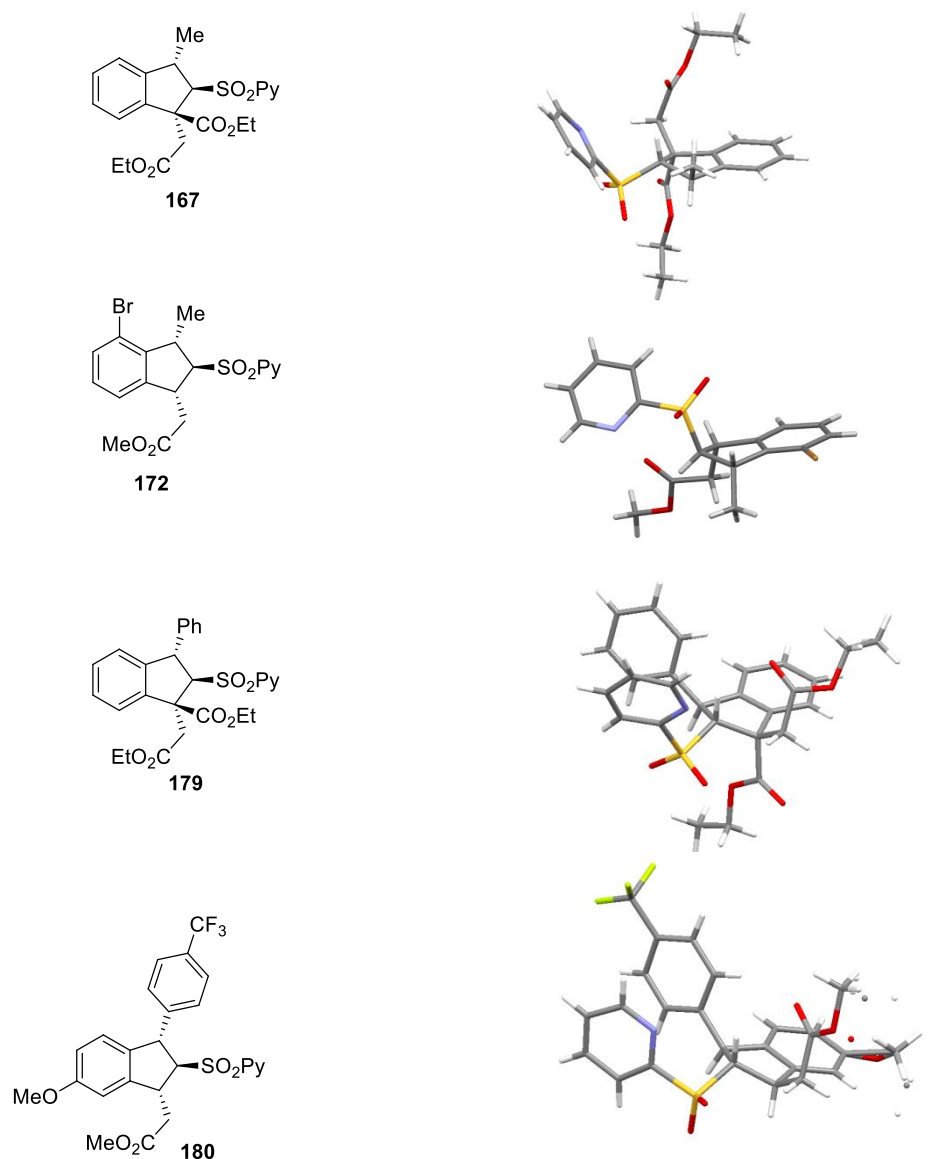
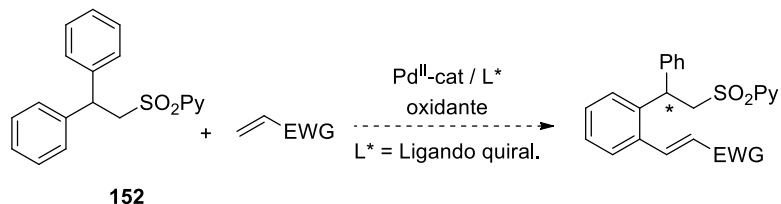


Figura 3.12: Estructuras de rayos X de los compuestos 167, 172, 179 y 180

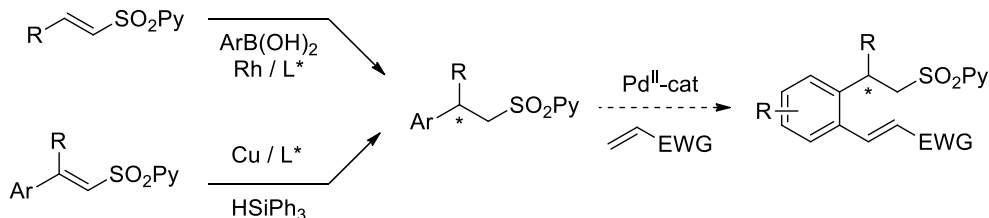
3.8 Variante enantioselectiva

Una vez llevada a cabo de manera satisfactoria la síntesis de una amplia batería de indanos racémicos, nos planteamos la obtención de indanos con una elevada pureza óptica. Para ello, nos propusimos dos diferentes estrategias:

a) Desimetrización enantioselectiva de la β,β -difeníl sulfona **152**.



b) Empleo de β -alquil- β -aril 2-piridil sulfonas quirales enantioenriquecidas obtenidas mediante reacción de adición enantioselectiva de ácidos borónicos catalizada por Rh o reducción conjugada asimétrica catalizada por Cu de sulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas.^{41,44}



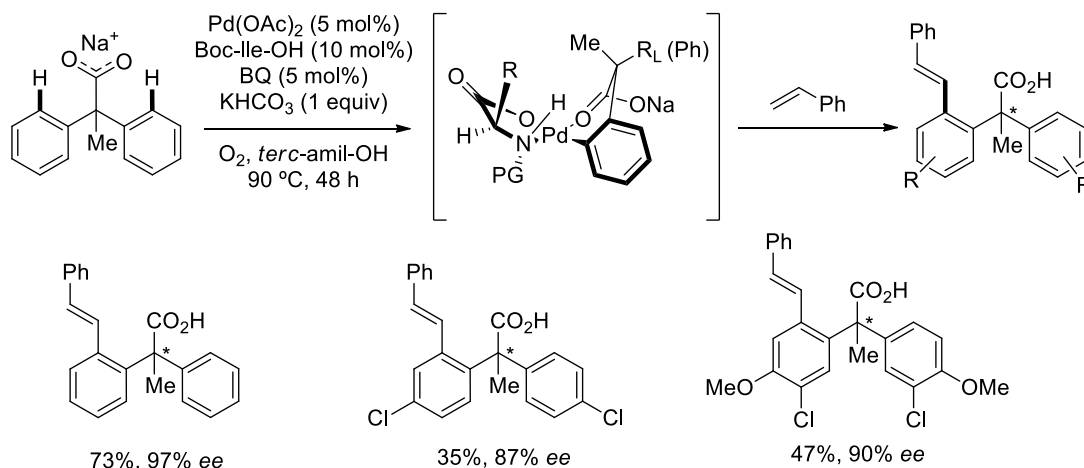
a) Desimetrización enantioselectiva de sustratos biarílicos

Las reacciones de desimetrización enantioselectiva, en las cuales un sustrato proquiral se transforma en un sustrato quiral enantioméricamente enriquecido, están experimentando un creciente interés en los últimos años.¹³³ Sin embargo, son muy escasos los ejemplos de este tipo de procesos dentro del contexto de la funcionalización directa de enlaces C–H. En este sentido, el grupo de Yu ha descrito recientemente un procedimiento de olefinación C–H asimétrica catalizada por paladio de derivados de ácido difenil acético (Esquema 3.84). El éxito de esta estrategia se basa en el descubrimiento de que derivados de α -

^{41,44} a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195; b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

¹³³ a) Y. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2543; b) K. Takenaka, N. Itoh, H. Sasai, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1483; c) C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16454; d) Y. -J. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10652; e) V. Zunic, M. Lautens, *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 399.

aminoácidos mono-protectados, tales como isoleucina-Boc, constituyen ligandos quirales altamente eficaces para esta transformación.¹³⁴



Esquema 3.84

Inspirándonos en este precedente nos planteamos desarrollar una desimetrización asimétrica del sustrato **152** aplicando nuestra reacción de olefinación en presencia de ligandos quirales. Para ello, elegimos como modelo la reacción de **152** con fenil vinil sulfona en las condiciones optimizadas, pero en presencia de diversos ligandos quirales con estructura de aminoácidos protegidos (Tabla 3.8). Para observar si se producía una aceleración de la reacción con el uso de este tipo de ligandos bidentados, se utilizó inicialmente el aminoácido aquiral *N*-Boc-glicina, que proporcionó una conversión del 91%, ligeramente inferior que en el caso de la reacción en ausencia de ligandos, aislándose el producto de mono-olefinación con un rendimiento del 64% (entrada 1). Conversiones y rendimientos entre moderados y buenos se observaron igualmente en la reacción en presencia de aminoácidos quirales protegidos con estructura de isoleucina, valina o prolina (entradas 2-5). Sin embargo, desafortunadamente, en todos los casos el producto de alquienilación **153** se obtuvo como racémico.¹³⁵ Estos resultados negativos pueden deberse a que la reacción catalizada por el complejo Pd-ligando quiral (asumiendo su formación de

¹³⁴ a) B. F. Shi, Y. H. Zhang, J. K. Lam, D. H. Wang, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460;
b) B. F. Shi, N. Mangel, Y. H. Zhang, J. -Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882.

¹³⁵ El producto **153** se obtuvo igualmente como racémico cuando se emplearon tiempos más cortos de reacción o cuando se bajó la temperatura a 70 °C. En ambos casos la conversión fue lógicamente inferior.

forma análoga al ejemplo descrito por Yu) es más lenta que la reacción catalizada por un complejo de Pd^{II} que carece de este tipo de ligando quiral, favoreciendo la reacción “backgroud”. Este hecho está apoyado por el hecho de que la presencia de ligandos quirales de tipo α-aminoácido mono-protectados da lugar a conversiones más bajas (73-94%) que en ausencia de estas especies quirales (>97%) bajo idénticas condiciones.

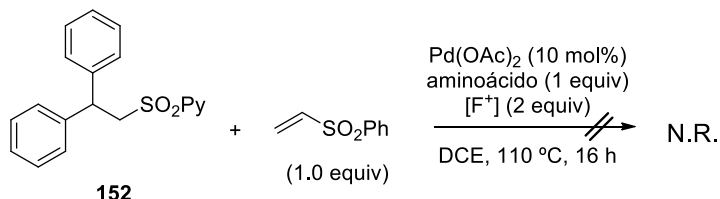
Tabla 3.8: Alquenilación en presencia de ligandos de tipo aminoácido

Entrada	Ligando	Conversión (%) ^a	Rdto (%) ^b	ee (%)
1		91	64	-
2		94	60	0
3		79	49	0
4		88	73	0
5		73	57	0

^a Conversiones determinadas por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento tras cromatografía por columna

Por último, cuando se llevó a cabo esta misma reacción con una cantidad estequiométrica de cualquiera de los cuatro ligandos quirales no se observó evolución

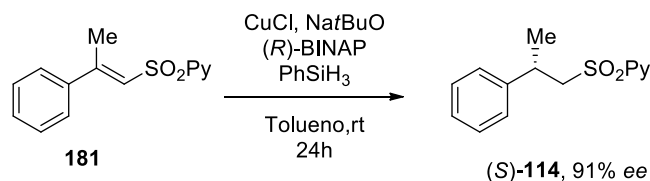
alguna (Esquema 3.85). Esta inhibición completa del proceso probablemente se debe a la formación de complejos Pd^{II}-aminoácido catalíticamente inactivos.



Esquema 3.85

b) Empleo de fenetil (2-piridil)sulfonas enantioenriquecidas

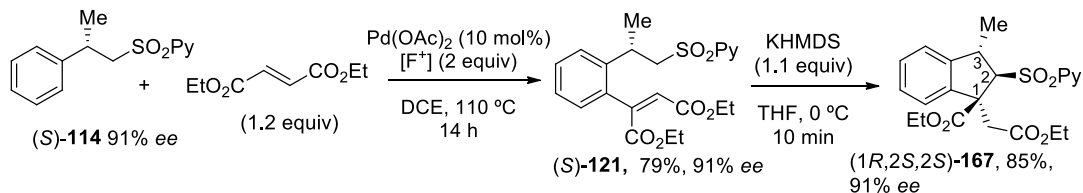
En este punto decidimos cambiar la estrategia para la síntesis asimétrica de indanos. Concretamente, recurrimos a la metodología de síntesis asimétrica de β-alkil-β-aril sulfonas quirales previamente descrita por nuestro grupo investigador mediante reducción catalizada por cobre de sulfonas α,β-insaturadas β,β-disustituidas.⁴⁴ La reacción tiene lugar en presencia de fenilsilano como agente reductor y (R)-BINAP como ligando quiral (Esquema 3.86). La aplicación de esta metodología a la reducción de la vinil sulfona **181**, proporcionó la correspondiente β-metil sulfona de configuración *S* [(*S*)-**114**] con un 91% de exceso enantiomérico.



Esquema 3.86

Este sustrato enantioméricamente enriquecido se sometió a la reacción de alquienilación con fumarato de dietilo en las condiciones optimizadas obteniéndose el correspondiente producto de *orto*-olefinación con un 79% de rendimiento y sin erosión de la pureza enantiomérica (91% *ee*, Esquema 3.87). La posterior ciclación del compuesto alquienilado (*S*)-**121** en presencia de KHMDS proporcionó el indano **167** con configuración (1*R*, 2*R*, 3*S*) con un 85% de rendimiento e idéntica pureza enantiomérica que el precursor (*S*)-**121** (91% *ee*).

⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.



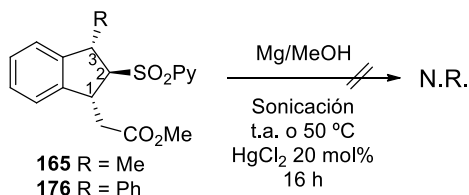
Esquema 3.87

3.9 Eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo

Finalmente, para ampliar la utilidad sintética de esta reacción nos propusimos la desulfonilación de los indanos 1,2,3-trisustituídos. Para ello, se evaluaron dos estrategias diferentes: la desulfonilación reductora utilizando diversos metales y la eliminación básica del grupo sulfonilo.

3.9.1 Desulfonilación reductora

En primer lugar se evaluó el uso de magnesio como agente reductor en metanol a temperatura ambiente y en un baño de ultrasonidos.¹³⁶ Sin embargo, no se observó reacción alguna al tratar los sustratos **165** y **176** en estas condiciones durante 16 h. La reactividad fue igualmente nula cuando se aumentó la temperatura a 50 °C e incluso cuando se utilizó HgCl₂ en cantidad subestequiométrica^{137,138} (Esquema 3.88).



Esquema 3.88

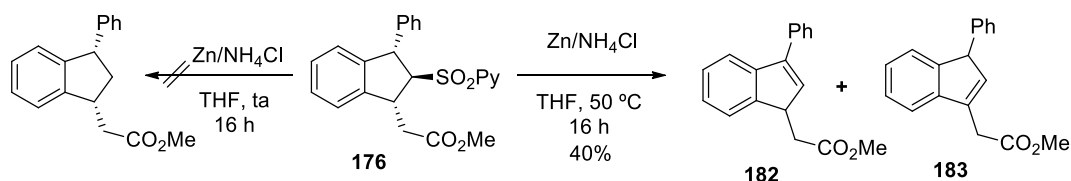
Pasamos a evaluar condiciones algo más enérgicas como el uso de Zn en medio ácido, que nos había dado tan buenos resultados en la desprotección de *N*-(2-piridil)sulfonyl-2-fenilpirrolidinas. En primer lugar utilizamos un exceso de Zn (30 equivalentes) en una mezcla 1:1 de THF y disolución saturada de NH₄Cl a temperatura ambiente apreciándose

¹³⁶ J. Gui, Q. Zhou, C. M. Pan, Y. Yabe, A. C. Burns, M. R. Collins, M. A. Ornelas, Y. Ishihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4853.

¹³⁷ Diversos precedentes bibliográficos indican que el uso de cantidades catalíticas de cloruro de mercurio (II) activan el magnesio, haciendo más efectivas las reacciones de desulfonilación.

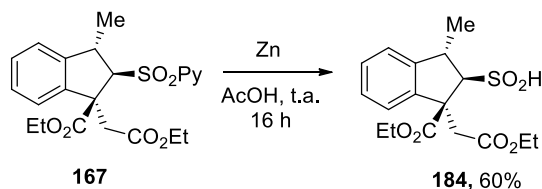
¹³⁸ Para una revisión bibliográfica, véase: G. H. Lee, I. K. Young, E. B. Choi, H. K. Lee, G. H. Yon, H. C. Yang, C. S. Pak, *Current Organic Chemistry*, **2004**, *8*, 1263.

nuevamente una completa falta de reactividad tras 16 h. Cuando se aumentó la temperatura a 50 °C se observó una lenta reacción con formación de una mezcla 1:1 de los indenos regioisómeros **182** y **183** (40% de conversión, Esquema 3.89).



Esquema 3.89

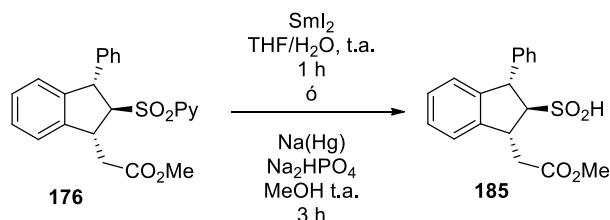
Un resultado inesperado se obtuvo al tratar el idano **167** con Zn en ácido acético¹³⁹ (Esquema 3.90). Se observó por ¹H-RMN la formación de un producto lábil, con una conversión del 60%, que pudo identificarse como el ácido sulfínico **184**, aunque no pudo purificarse por cromatografía debido a su inestabilidad. Este compuesto resultaría de la ruptura del enlace C(sp²)-S en lugar de la reacción esperada de desulfonilación del resto indánico mediante ruptura del enlace C(sp³)-S.



Esquema 3.90

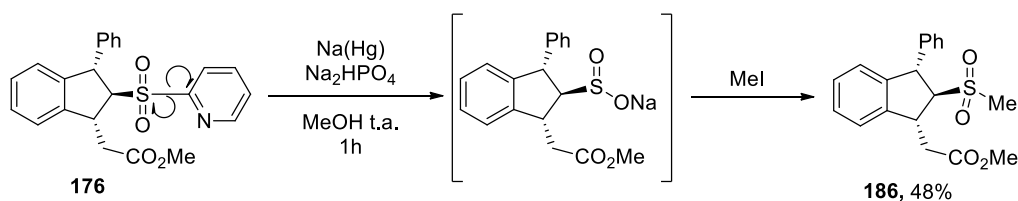
Posteriormente descubrimos que este tipo de ácidos sulfínicos se formaban más limpiamente al emplear otros agentes reductores con SmI₂ en THF/H₂O o Na(Hg) en MeOH/Na₂HPO₄. Por ejemplo, la reacción del indano **176** con estos reactivos en las condiciones indicadas en el Esquema 3.91 proporcionó el ácido sulfínico **185**.

¹³⁹ No se observó reacción en el caso del tratamiento con Zn/NH₄Cl o con Ni-Raney (J. Gui, Q. Zhou, C. M. Pan, Y. Yabe, A. C. Burns, M. R. Collins, M. A. Ornelas, Y. Ishihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4853).



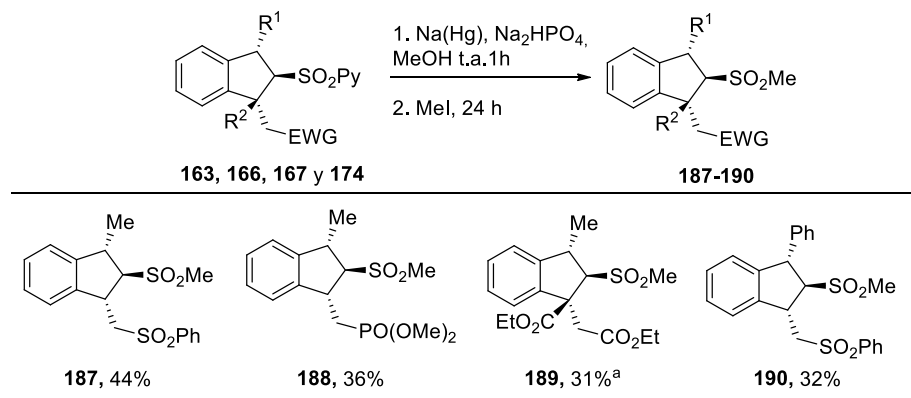
Esquema 3.91

Dado que el ácido sulfínico **185** es bastante inestable decidimos atraparlo con MeI y así poder aislar la correspondiente metil sulfona. Así, cuando **176** se trató con Na(Hg) (MeOH, Na₂HPO₄, t.a. 3 h) y a continuación se añadió un gran exceso de MeI (10 equivalentes, 24 h de reacción) se aisló tras columna cromatográfica la metil sulfona **186** (48%, Esquema 3.92).



Esquema 3.92

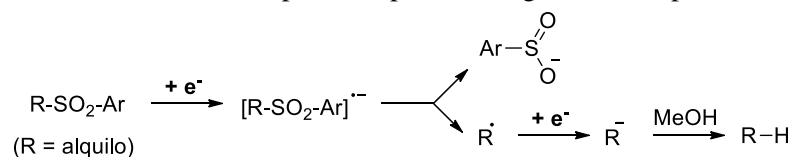
Para comprobar la generalidad de este tipo de transformación se estudió la secuencia reducción/metilación con distintos indanos de partida. Como puede apreciarse en el Esquema 3.93, las correspondientes metil sulfonas se aislaron con rendimientos modestos (31-44%).



^a Mezcla de ésteres etílicos y metílicos

Esquema 3.93

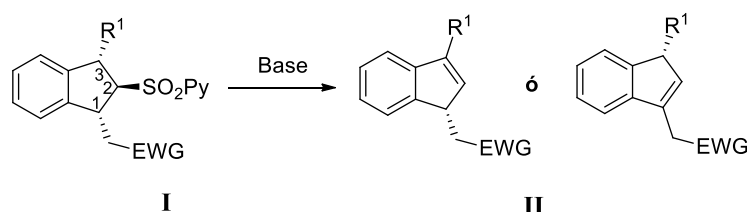
Aunque esta transformación que supone formalmente la sustitución del grupo piridina de la sulfona por un grupo metilo no tiene una gran transcendencia sintética, es notable su novedad mecanística ya que representa un caso muy raro de fragmentación de una alquil aril sulfona a través del enlace $C(sp^2)-S$. El mecanismo generalmente aceptado para la ruptura reductora $C-S$ se inicia mediante transferencia de un electrón del agente reductor a la sulfona para dar un anión radical que sufre una fragmentación generando un sulfinato (arílico) y el radical más estable (alquilico). A continuación, el radical sufre una nueva reducción para dar un carbanión que es rápidamente protonado por el disolvente prótico (Esquema 3.94). Habitualmente el enlace alquilo-S es el que se fragmenta preferentemente frente a un enlace arilo-S, al ser el radical alquilo más estable que un radical arilo. Es posible que en nuestro caso la elevada congestión estérica de los (2-piridil)sulfonyl indanos favorezca la ruptura $C(sp^2)-S$ en lugar de la $C(sp^3)-S$.



Esquema 3.94

3.9.2 Eliminación básica de la sulfona

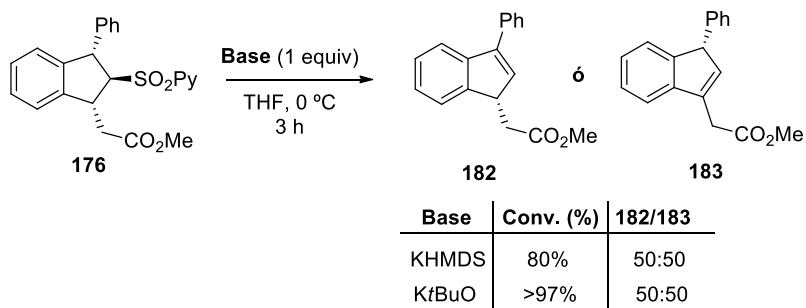
Finalmente, nos planteamos la desulfonilación de los sulfonyl indanos mediante β -eliminación en condiciones básicas para la obtención de los correspondientes indenos (Esquema 3.95).



Esquema 3.95

Se eligió como sustrato modelo el compuesto **176**, cuyo sustituyente fenilo en la posición C3 debería conferir una mayor acidez al hidrógeno sobre dicho carbono doblemente bencílico. Para llevar a cabo la reacción se utilizaron bases fuertes como KHMDS o *t*BuO que ya habían dado buenos resultados en la reacción de ciclación. Como se

muestra en el Esquema 3.96 ambas bases proporcionaron resultados similares. En ambos casos la sulfona **176** se transformó en una mezcla 50:50 de los dos posibles productos de β -eliminación (**182** y **183**), siendo la única diferencia la mayor reactividad mostrada por el KtBuO (conversión completa) en comparación con la KHMDS (80% de conversión). Aunque no fue posible la separación cromatográfica de las olefinas **182** y **183**, la asignación estructural de las mismas se estableció mediante RMN, siendo especialmente valioso el espectro bidimensional COSY como se observa en la figura 3.13, en el caso del compuesto **182** (marcado en rojo en el espectro) los protones del metileno son diastereotópicos, por lo que aparecen como un doble doblete cada uno de ellos, mientras que en el caso del compuesto **183** (marcado en azul) aparece como un singlete ya que no tiene protones adyacentes con los que acoplarse.



Esquema 3.96

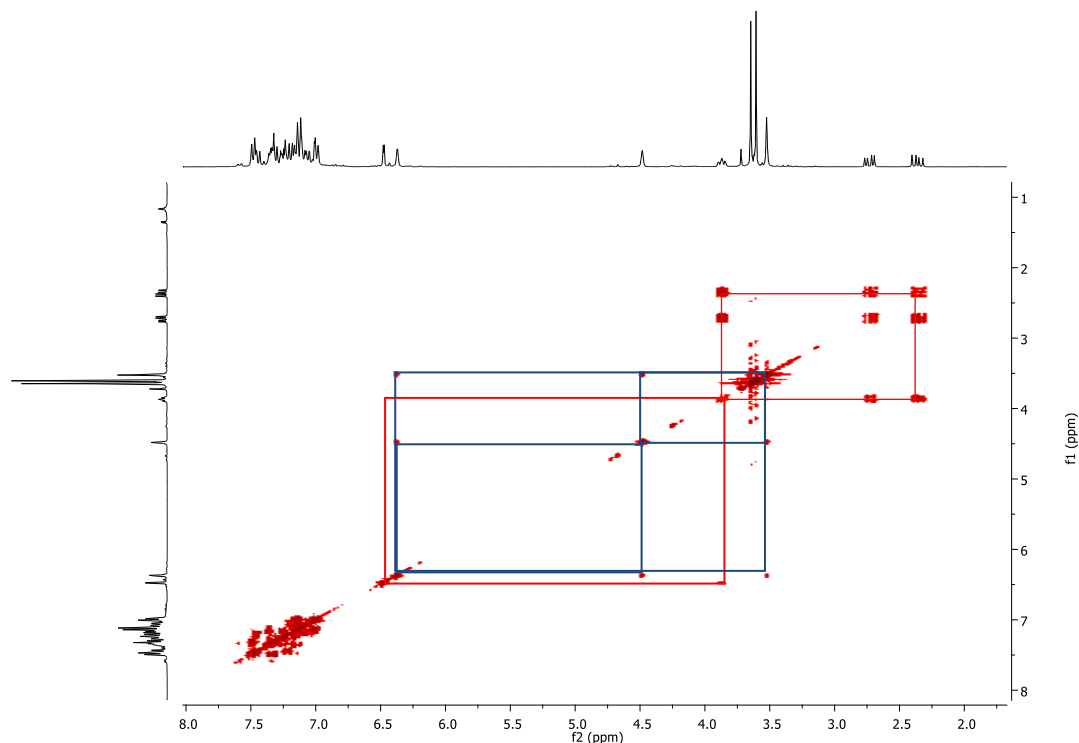
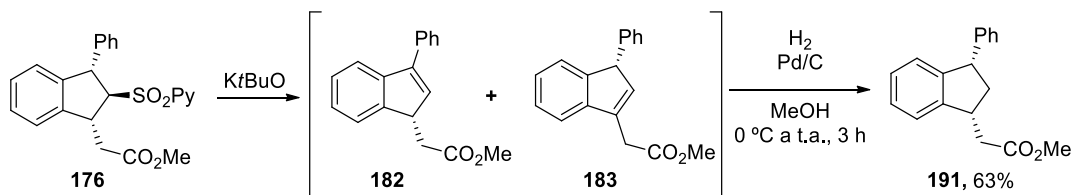


Figura 3.13: COSY de los compuestos **182** y **183**

La hidrogenación final de la mezcla de indenos **182** + **183** en las condiciones estándar (H_2 , Pd/C, MeOH) condujo con completa selectividad al indano 1,3-*cis* disustituido **191** que se aisló con un rendimiento global del 63% desde la sulfona **176** (Esquema 3.97). La disposición *cis* de ambos sustituyentes se pudo determinar gracias a experimentos de irradiación selectiva nOe (Figura 3.14), asignándose cada protón concreto mediante experimentos ^1H -RMN COSY (detallados en el capítulo 4 de esta Tesis Doctoral).



Esquema 3.97

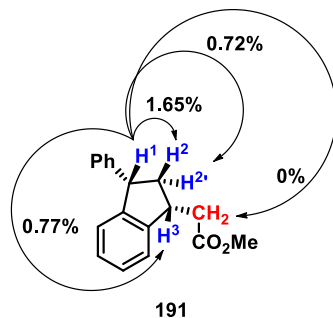
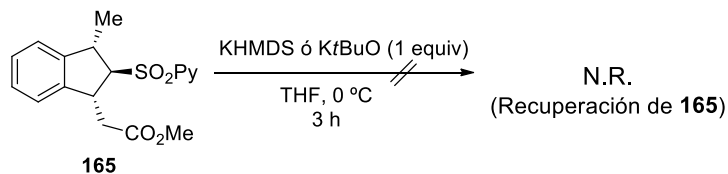


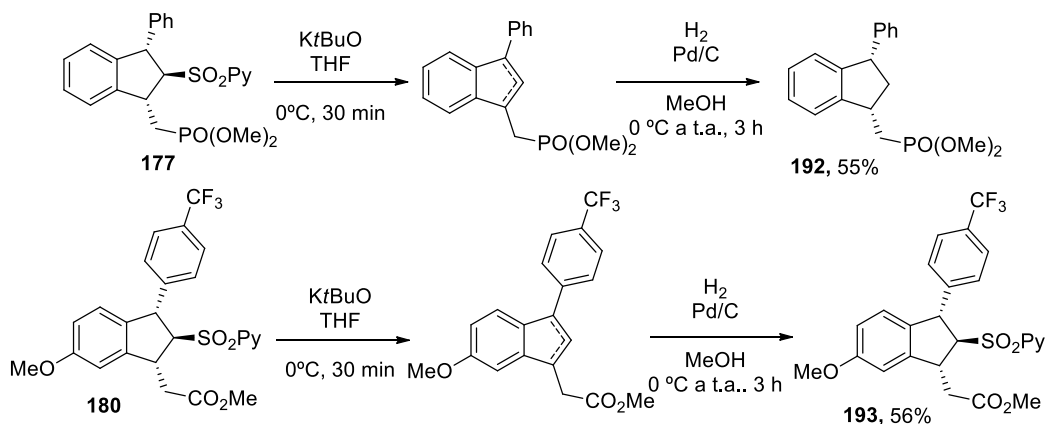
Figura 3.14: nOe del compuesto 191 por irradiación de H¹

Por el contrario, como cabía esperar la reacción de eliminación básica no tuvo lugar en ausencia de un sustituyente aromático en posición C3 del indano. Así, la sulfona **165**, que presenta un sustituyente metilo en lugar de fenilo en C3, se recuperó inalterada cuando se trató con KHMDS o K^tBuO, poniendo de manifiesto la importancia de la acidez del hidrógeno en posición bencílica (C3) para el éxito de la desulfonilación básica (Esquema 3.98).



Esquema 3.98

Como ejemplos adicionales del interés sintético de esta transformación en dos etapas, desulfonilación básica e hidrogenación, en el Esquema 3.99 se muestra su aplicación a los sulfonil indanos **177** y **180**. En ambos casos los correspondientes indanos 1,3-*cis* disustituídos se aislaron con rendimientos aceptables (55% y 56%, respectivamente).



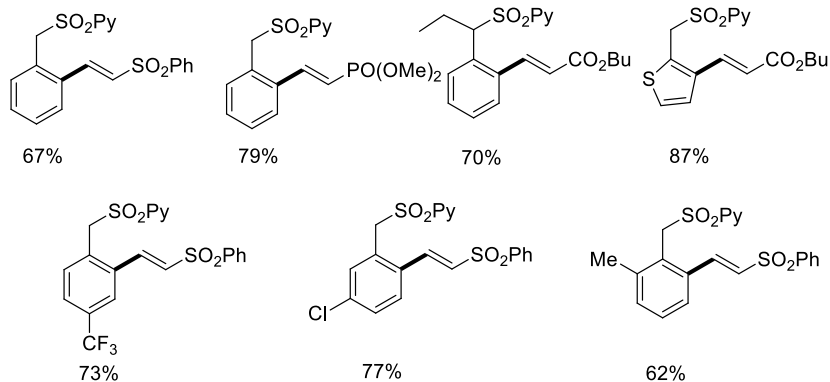
Esquema 3.99

3.10 Conclusiones

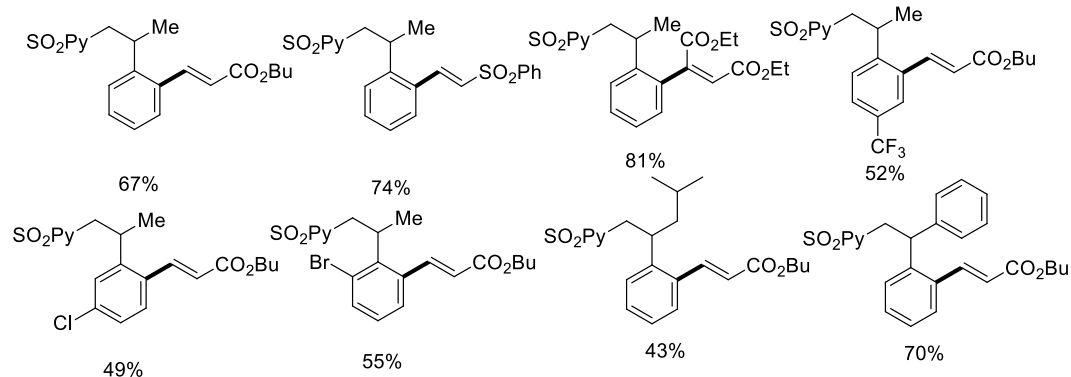
- Se ha desarrollado un procedimiento catalizado por paladio para la *orto*-alquenilación de enlaces C–H de bencil y fenetil 2-piridil sulfonas con olefinas deficientes de electrones. El método tolera una variada sustitución tanto en la olefina como en la sulfona, así como una elevada compatibilidad funcional. A parte de la excelente capacidad *orto* directora del grupo 2-piridilsulfonilo es muy destacable la elevada sensibilidad hacia el producto de mono-olefinación.



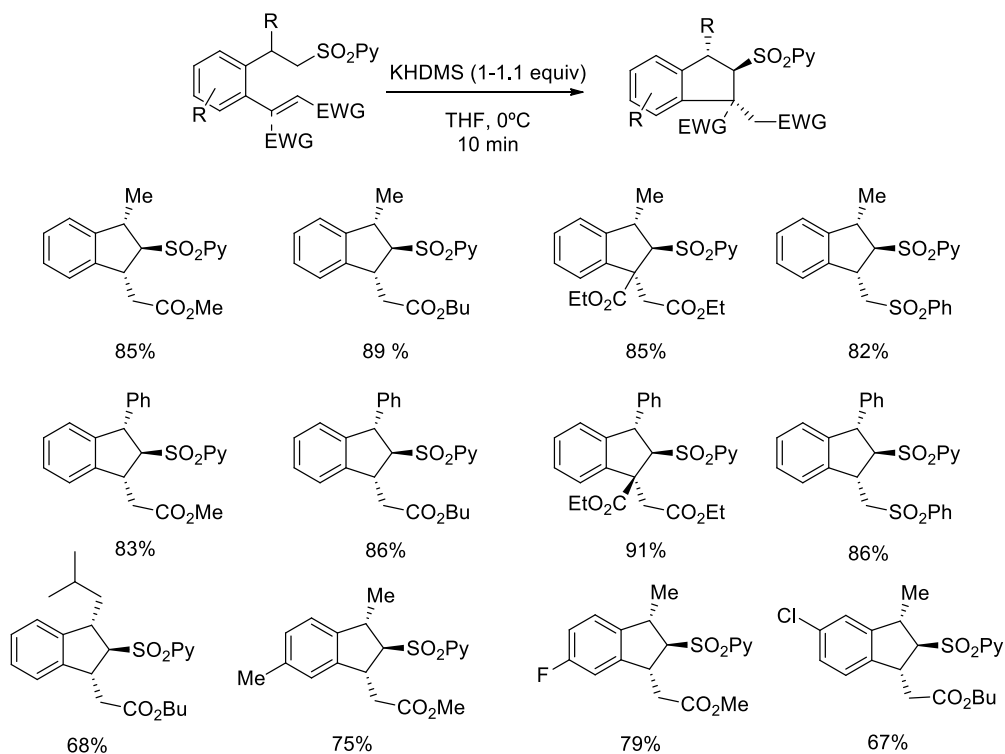
Bencilsulfonas



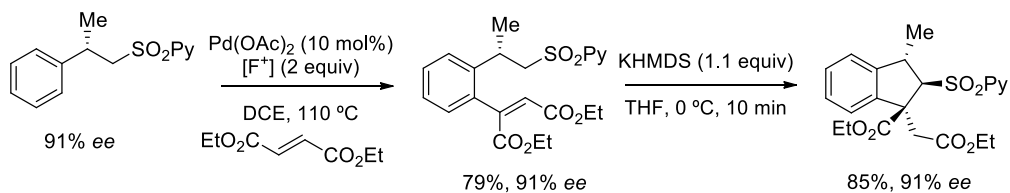
Fenetilsulfonas



- La agrupación 2-piridil sulfona también es clave en la posterior aplicación a la síntesis de indanos. Así, un simple tratamiento con base fuerte proporciona acceso de forma rápida y estereoselectiva a derivados de indano con patrones de sustitución muy diversos.

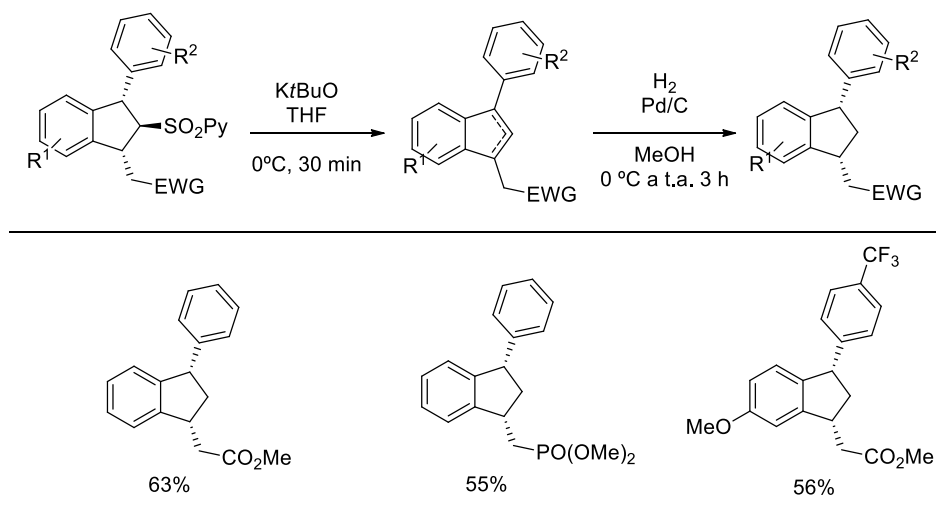


- El empleo de β -alquil- β -aril sulfonas enantioenriquecidas proporciona los correspondientes productos de *orto*-olefinación y derivados de indano sin erosión de la pureza enantiomérica.



Capítulo 3

- La desulfonilación de indanos portadores de un sustituyente aromático en C3 mediante β -eliminación básica, seguida de una reacción de hidrogenación catalítica proporciona estereoselectivamente indanos 1,3-*cis*-disustituídos.



CAPÍTULO 4:

PARTE EXPERIMENTAL

4. Parte experimental

4.1 Materiales y métodos

A. Técnicas generales

Cromatografía

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60, 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor soportada sobre aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo con una lámpara de UV de 254 y 365 nm y posterior revelado con ácido fosfomolibdico o permanganato potásico.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente y las proporciones relativas de disolventes en volumen:volumen se indican en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) o *AC-500* (500 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm) $\text{DMSO } d^6$ (2.50 y 39.5 ppm). Las constantes de acoplamiento descritas para cada sustrato (J , mediadas en Hz) son todas ellas de primer orden.

Para los compuestos que contienen átomos de fluor o fósforo se enumera el listado de picos observados en los espectros de ^{13}C -RMN. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), etc.

Para la asignación de las señales del grupo SO_2Py en los espectros de ^1H -RMN, se ha denominado genéricamente H^1 al protón que está en el carbono contiguo al átomo de nitrógeno y H^2 , H^3 , y H^4 a los protones contiguos. Esta asignación se ha podido llevar a cabo gracias al análisis de diversos experimentos bidimensionales COSY (detallados al final de este capítulo).

Parte experimental

Espectrometría de masas

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Se han registrado en un espectrómetro *HP 5985* usando técnicas *impacto electrónico* (IE) a 70 eV, *desorción/ionización láser asistida por matriz* (MALDI) y *bombardero con átomos rápidos* (FAB). Pero principalmente se empleó *electrospray* (ESI) como modo de ionización en un espectrómetro *Agilent Technologies*.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (**pf**) se han determinado en un aparato *Büchi B-450* en tubos capilares abiertos.

B. Disolventes y reactivos

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular (3 ó 4 Å). Previamente el tamiz molecular se activó en un microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso tres veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su uso.

Reactivos

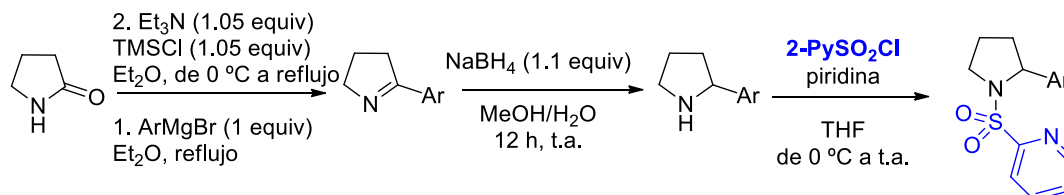
La mayoría de los reactivos comerciales utilizados se adquirieron en *Aldrich*, *Fluka* o *TCI* y se utilizaron sin purificación previa.

Condiciones de reacción

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

4.2 Reacción de olefinación de 2-arilpirrolidinas

4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de productos de partida⁷⁴



Cloruro de 2-piridilsulfonilo (1) Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (4.0 g, 36.0 mmol) en H₂SO₄ concentrado (100 mL), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota una disolución de lejía comercial (aproximadamente 5% NaOCl, 400 mL). La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 15 minutos y se extrae entonces con DCM (2 x 25 mL). El combinado de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida (precaución: comprobar el funcionamiento de la campana extractora debido a la liberación de Cl₂) obteniéndose cloruro de 2-piridilsulfonilo **1** como un aceite incoloro, que se utilizará inmediatamente en el siguiente paso de reacción sin purificación previa, debido a que es relativamente inestable.

Sobre una disolución de 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol) en éter dietílico (50 ml) se adiciona Et₃N (3.5 ml, 25 mmol, 1.05 equiv). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se añade lentamente clorotrimetilsilano (3.2 ml, 25 mmol, 1.05 equiv), se calienta a reflujo durante 30 minutos, se enfría y se filtra. Entonces se añade al filtrado, bajo atmósfera de N₂, el correspondiente reactivo de Grignard (25 mmol, 1.0 equiv) y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría la disolución a temperatura ambiente, se añade una disolución 1M de HCl (10 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se basifica hasta pH 10 con una disolución 2M de NaOH y se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). El combinado de todas las fases orgánicas se lava con una disolución acuosa de NaCl (10 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida, obteniéndose las 2-arilpirrolinas como aceites, los cuales se utilizan en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Sobre una disolución de las correspondientes 2-arilpirrolinas en una mezcla 4:1 MeOH/H₂O (25 mL) se añade en pequeñas porciones borohidruro sódico (980 mg, 26

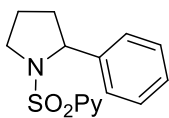
⁷⁴ C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2224.

Parte experimental

mmol, 1.1 equiv) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se acidifica a pH 1-3 con una disolución 2M de HCl y se deja agitando durante 30 minutos. Entonces se añade una disolución de NaOH 2M hasta pH 13-14, se extrae con DCM (3 x 30 mL), el combinado de las fases orgánicas se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida obteniendo las correspondientes 2-arilpirrolidinas que se utilizarán en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

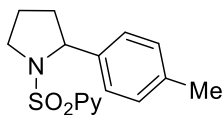
Sobre una disolución de las 2-arilpirrolidinas y piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) en THF (100 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de N_2 , se añade lentamente cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv). La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl (40 mL), se extrae con AcOEt (3 x 50 mL), el combinado de las fases orgánicas se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes *N*-(2-piridilsulfonil)2-arilpirrolidinas.

2-[(2-Fenilpirrolidin-1-il)sulfonil]piridina (2) Siguiendo el procedimiento general, la



reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et_3N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3.2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de fenilmagnesio (8 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH_4 (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **2** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.44 g (21%); *pf* = 101-103 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H^1 piridina), 7.85 – 7.74 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.48 – 7.41 (m, 1H, H^2 piridina), 7.30 – 7.13 (m, 5H, Ar), 5.14 (dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H, CH bencílico), 3.83 – 3.64 (m, 2H, CH_2N), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.9, 143.0, 137.6, 128.2, 126.9, 126.4, 126.3, 126.1, 122.9, 63.9, 50.0, 35.8, 24.2. ESI^+ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 289.1005. Encontrada: 289.1011.

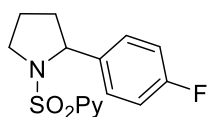
2-[[2-(*p*-Tolil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (18) Siguiendo el procedimiento general,



la reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et_3N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3.2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de *p*-tolilmagnesio (24 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH_4 (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1)

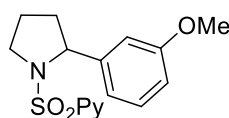
el producto **18** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.6 g (22%); **pf** = 96-99 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.88 – 7.76 (m, 2H, H³ y H⁴ piridina), 7.51 – 7.39 (m, 1H, H² piridina), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 5.10 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H, CH bencílico), 3.85 – 3.64 (m, 2H, CH₂N), 2.30 (s, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.97 – 1.71 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 149.9, 140.0, 137.5, 136.5, 128.9, 126.3, 126.1, 123.0, 63.8, 50.0, 35.8, 24.2, 21.0. ESI⁺ calculada para C₁₆H₁₉N₂O₂S (M+H)⁺: 303.1162. Encontrada: 303.1168.

2-[[2-(4-Fluorofenil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (19) Siguiendo el procedimiento



general, la reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et₃N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3,2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (24 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH₄ (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **19** como un sólido rosáceo. Rendimiento: 1.30 g (18%); **pf** = 91-92 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.81 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H, H² piridina), 7.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Ar), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 5.15 (dd, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 1H, CH bencílico), 3.80 – 3.62 (m, 2H, CH₂N), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 161.7 (d, *J*_{C-F} = 244.9 Hz), 157.2, 149.9, 138.8 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 137.6, 127.6 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 126.4, 122.9, 114.9 (d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz), 63.3, 49.9, 35.7, 24.0. ESI⁺ calculada para C₁₅H₁₆FN₂O₂S (M+H)⁺: 307.0911. Encontrada: 307.0917.

2-[[2-(3-Metoxifenil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (20) Siguiendo el procedimiento

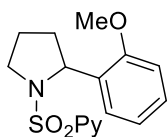


general, la reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et₃N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3,2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de 3-metoxifenilmagnesio (24 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH₄ (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **20** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.45 g (19%); **pf** = 107-110 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.53 – 7.44 (m, 1H, H² piridina), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.24 – 7.16 (m, 1H, Ar), 6.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.79 (d, *J* = 8.1

Parte experimental

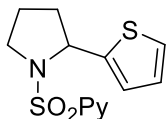
Hz, 1H, Ar), 5.34 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 3.86 – 3.62 (m, 2H, CH₂N), 2.26 – 2.06 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 155.7, 149.9, 137.5, 131.2, 127.9, 127.2, 126.3, 123.0, 120.2, 110.1, 59.7, 55.1, 50.0, 33.9, 24.0. ESI⁺ calculada para C₁₆H₁₉N₂O₃S (M+H)⁺: 319.1111. Encontrada: 319.1116.

2-[[2-(2-Metoxifenil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (**21**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et₃N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3,2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de 2-metoxifenilmagnesio (24 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH₄ (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **21** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g (17%); **pf** = 112-115 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.86 – 7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.49 – 7.41 (m, 1H, H² piridina), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar), 6.84 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 2H, Ar), 6.73 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H, Ar), 5.13 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.84 – 3.60 (m, 2H, CH₂N), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.73 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 157.4, 149.8, 144.7, 137.5, 129.2, 126.3, 122.9, 118.4, 112.2, 111.8, 63.8, 55.1, 49.9, 35.6, 24.1. ESI⁺ calculada para C₁₆H₁₉N₂O₃S (M+H)⁺: 319.1111. Encontrada: 319.1116.

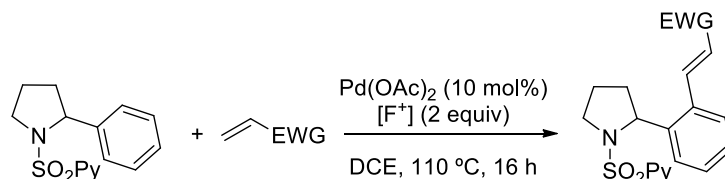
2-[[2-(Tiofen-2-il)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (**22**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre 2-pirrolidinona (2.0 g, 24 mmol), Et₃N (3.5 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), clorotrimetilsilano (3,2 mL, 25 mmol, 1.05 equiv), bromuro de 2-tienilmagnesio (24 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) y NaBH₄ (980 mg, 26 mmol, 1.1 equiv) seguida de la reacción con piridina (2.9 mL, 36 mmol, 1.5 equiv) y cloruro de 2-piridilsulfonilo (6.4 g, 36 mmol, 1.5 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el producto **22** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.68 g (24%); **pf** = 83-85 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.91 – 7.76 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.49 – 7.40 (m, 1H, H² piridina), 7.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, Ar), 6.97 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, Ar), 6.88 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H, Ar), 5.47 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.81 – 3.67 (m, 1H, H de CH₂N), 3.66 – 3.51 (m, 1H, H de CH₂N), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 1H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.2,

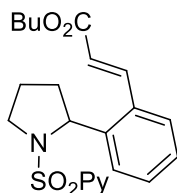
149.8, 146.9, 137.6, 126.5, 126.4, 124.4, 124.2, 122.8, 59.9, 49.1, 35.3, 24.3. **ESI**⁺ calculada para C₁₃H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺: 295.0569. Encontrada: 295.0575.

4.2.2 Procedimiento general para la reacción de C–H olefinación



Se añade en un tubo sellado la correspondiente *N*-(2-piridil)-2-arilpirrolidina (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (3.4 mg, 10 mol%) y triflato de 1-fluor-2,4,6- trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv). Se establece atmósfera de N₂ y después se adicionan 1.5 mL de DCE y el correspondiente alqueno (0.15-0.45 mmol, 1.0-3.0 equiv, especificado para cada caso). La solución se calienta a 110 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. La disolución se diluye con DCM, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose los correspondientes productos de alquenilación.

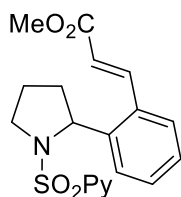
(*E*)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de butilo (3) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol)



con acrilato de butilo (26 µL, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el compuesto **3** como un aceite amarillento. Rendimiento: 53 mg (85%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.00 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.94 – 7.82 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.61 – 7.46 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar), 7.29 – 7.16 (m, 2H, Ar), 6.34 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.48 (dd, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 1H, CH bencílico), 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.89 – 3.67 (m, 2H, CH₂N), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 1.95 – 1.63 (m, 6H), 1.53 – 1.37 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.9, 157.2, 150.1, 142.2, 141.5, 137.7, 131.5, 130.0, 127.3, 126.8, 126.7, 126.6, 123.0, 120.3, 64.4, 61.3, 50.2, 35.7, 30.7, 24.0, 19.2, 13.7. **ESI**⁺ calculada para C₂₂H₂₇N₂O₄S (M+H)⁺: 415.1686. Encontrada: 415.1689.

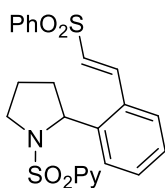
Parte experimental

(*E*)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de metilo (**6**)



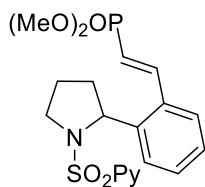
Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (16 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **6** como un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg (81 %); **pf** = 129-131 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 – 8.65 (m, 1H, H¹ piridina), 7.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.86 – 7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.50 – 7.37 (m, 3H, H² piridina), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.21 – 7.11 (m, 1H, Ar), 6.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.39 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.80 – 3.58 (m, 2H, CH₂N), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.89 – 1.40 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 157.2, 150.1, 142.3, 141.8, 137.74, 131.5, 130.0, 127.3, 126.8, 126.7, 126.6, 123.0, 119.9, 61.2, 51.7, 50.2, 35.7, 24.1. ESI⁺ calculada para C₁₉H₂₁N₂O₄S (M+H)⁺: 373.1217. Encontrada: 373.1223.

(*E*)-2-{[2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)fenil]pirrolidin-1-il}sulfonil}piridina (**7**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (30 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **7** como un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg (82%); **pf** = 149-151 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.10 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 8.05 – 7.87 (m, 4H, H⁴ y H³ piridina y Ar), 7.67 – 7.50 (m, 5H, Ar), 7.43 – 7.35 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.31 – 7.20 (m, 1H, Ar), 6.77 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 5.50 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H, CH bencílico), 3.85 – 3.65 (m, 2H, CH₂N), 2.43 – 2.26 (m, 1H), 1.96 – 1.75 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 150.3, 142.9, 140.5, 139.7, 137.9, 133.4, 130.9, 129.6, 129.3, 129.1, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 126.7, 123.1, 61.3, 50.2, 35.9, 24.2. ESI⁺ calculada para C₂₃H₂₃N₂O₄S₂ (M+H)⁺: 455.1094. Encontrada: 455.1099.

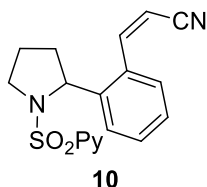
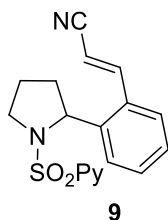
(E)-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]estiril}fosfonato de dimetilo (8) Siguiendo



el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (22 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 2:1) el compuesto **8** como un aceite amarillento. Rendimiento: 47 mg (74%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.02 – 7.72 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.60 – 7.44 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.29 – 7.19 (m, 1H, Ar), 6.14 (dd, J_{H-P} = 18.8 Hz, J = 17.3 Hz, 1H, CH olefínico), 5.47 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H, CH bencílico), 3.77 (d, J_{H-P} = 11.1 Hz, 3H, CH₃O), 3.76 (d, J_{H-P} = 11.1 Hz, 3H, CH₃O), 3.81 – 3.65 (m, 2H, CH₂N), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 1.94 – 1.68 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 150.1, 146.8 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz), 141.9, 137.8, 132.3, 132.0, 132.1 (d, J_{C-P} = 22.9 Hz), 130.1, 127.3, 126.7 (d, J_{C-P} = 1.1 Hz), 126.6, 126.6 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz), 123.0, 114.9 (d, J_{C-P} = 190.7 Hz), 61.1, 52.5 (d, J_{C-P} = 8.3 Hz), 52.4 (d, J_{C-P} = 8.4 Hz), 35.6, 24.1. ESI⁺ calculada para C₁₉H₂₄N₂O₄PS (M+H)⁺: 407.1189. Encontrada: 407.1194.

(E)- y (Z)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilonitrilo (9 y 10)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con acrilonitrilo (15 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona una mezcla 62:38 de los compuestos **9** y **10**. La purificación por

columna cromatográfica (ciclohexano-EtOAc 6:1) proporciona **9** (29%) seguido de **10** (27%).

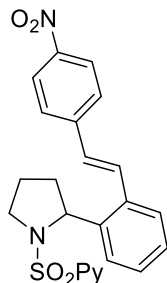
Datos de 9: sólido blanco; p_f = 131-132 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.74 (m, 1H, H¹ piridina), 7.97 – 7.86 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH olefínico), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.53 (ddd, J = 6.1, 4.7, 2.9 Hz, 1H, H² piridina), 7.48 – 7.37 (m, 2H, Ar), 7.31 – 7.23 (m, 1H, Ar), 5.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH olefínico), 5.48 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H, CH bencílico), 3.87 – 3.70 (m, 1H, H de CH₂N), 3.63 (dt, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H, H de CH₂N), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 1.98 – 1.66 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 150.1, 148.0, 142.2, 137.8, 131.0, 130.7, 127.6, 126.9, 126.8,

Parte experimental

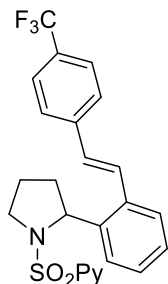
126.0, 123.1, 118.2, 98.3, 61.1, 50.1, 35.7, 24.1. **ESI⁺**: calculada para C₁₈H₁₈N₃O₂S (M+H)⁺: 340.1114. Encontrada: 340.1104.

Datos de 10: sólido blanco; **pf** = 123-124 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.75 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH olefínico), 7.50 – 7.46 (m, 1H, H² piridina), 7.46 – 7.41 (m, 1H, Ar), 7.36 – 7.28 (m, 2H, Ar), 5.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.40 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H, CH bencílico), 3.81 – 3.72 (m, 1H, H de CH₂N), 3.65 (dt, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H, H de CH₂N), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H). **¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.3, 150.0, 147.9, 141.9, 137.7, 131.1, 130.4, 128.3, 127.5, 126.6, 126.6, 123.0, 116.8, 98.5, 61.3, 50.0, 35.6, 24.3. **ESI⁺**: calculada para C₁₈H₁₈N₃O₂S (M+H)⁺: 340.1114. Encontrada: 340.1108.

(E)-2-[[2-(2-(4-Nitroestiril)fenil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (15) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con 4-nitroestireno (45 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **15** como un sólido amarillo. Rendimiento: 35 mg (54%); **pf** = 158-161 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹piridina), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Sistema AB, Ar-NO₂), 7.94 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.71 – 7.59 (m, 3H, CH olefínico y Ar-NO₂), 7.59 – 7.41 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.33 – 7.19 (m, 3H, Ar), 6.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH olefínico), 5.61 (dd, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H, CH bencílico), 3.88 – 3.76 (m, 1H, H de CH₂N), 3.76 – 3.59 (m, 1H, H de CH₂N), 2.43 – 2.22 (m, 1H), 2.00 – 1.72 (m, 3H). **¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃)** δ 157.4, 150.0, 146.8, 143.9, 141.1, 137.7, 133.8, 130.7, 128.7, 127.3, 127.0, 126.6, 126.5, 126.5, 124.1, 123.0, 61.4, 50.0, 35.4, 24.2. **ESI⁺**: calculada para C₂₃H₂₂N₃O₄S (M+H)⁺: 436.1325. Encontrada: 436.1315.

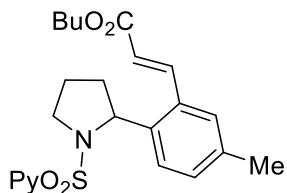


(E)-2-([2-(2-(4-(Trifluorometil)estiril)fenil)pirrolidin-1-il]sulfonil)piridina (16)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con 4-(trifluorometil)estireno (44 μ L, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el compuesto **16** como un sólido blanco. Rendimiento: 33 mg (48%); **pf** = 153-154 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.82 – 7.69 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.67 – 7.55 (m, 3H, Ar y CH olefínico), 7.57 – 7.39 (m, 4H, Ar), 7.31 – 7.16 (m, 3H, Ar), 6.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH olefínico), 5.64 – 5.52 (m, 1H, CH bencílico), 3.90 – 3.77 (m, 1H, H de CH₂N), 3.77 – 3.63 (m, 1H, H de CH₂N), 2.38 – 2.18 (m, 1H), 2.00 – 1.77 (m, 3H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 150.0, 140.9, 140.8, 137.6, 134.2, 129.5, 128.9 (c, J_{C-F} = 34.9 Hz), 127.3, 126.7, 126.5, 126.4, 126.0, 125.9, 125.6 (c, J_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (c, J_{C-F} = 271.8 Hz), 123.0, 118.7, 61.5, 50.1, 35.3, 24.2. **ESI**⁺: calculada para C₂₄H₂₂F₃N₂O₂S (M+H)⁺: 459.1348. Encontrada: 459.1331.

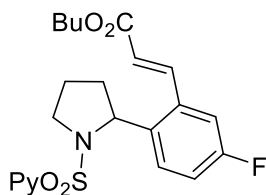
(E)-3-{5-Metil-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de butilo (24)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **18** (46 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **24** como un aceite incoloro. Rendimiento: 65 mg (70%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.95 – 7.82 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.54 – 7.47 (m, 1H, H² piridina), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.34 (s, 1H, Ar), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 6.33 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.42 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H, CH bencílico), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.86 – 3.66 (m, 2H, CH₂N), 2.33 (s, 3H, CH₃Ar), 2.40 – 2.20 (m, 1H), 1.94 – 1.62 (m, 5H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 157.3, 150.1, 141.7, 139.5, 137.7, 136.9, 131.4, 130.9, 127.4, 126.8, 126.5, 123.1, 120.0, 64.4, 61.2, 50.3, 35.8, 30.8, 24.1, 20.9, 19.2, 13.7. **ESI**⁺ calculada para C₂₃H₂₉N₂O₄S (M+H)⁺: 429.1843. Encontrada: 429.1848.

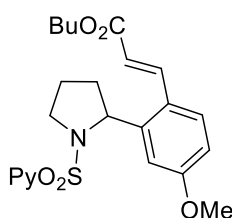
Parte experimental

(*E*)-3-{5-Fluoro-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de butilo (**25**)



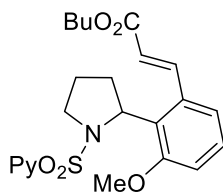
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **19** (46 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (32 μ L, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **25** como un aceite incoloro. Rendimiento: 44 mg (68%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.02 – 7.81 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.62 – 7.45 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.20 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.09 – 6.90 (m, 1H, Ar), 6.32 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.44 (dd, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.85 – 3.60 (m, 2H, CH₂N), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 1.95 – 1.63 (m, 5H), 1.51 – 1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). **¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃)** δ 166.5, 161.8 (d, J_{C-F} = 246.1 Hz), 157.1, 150.1, 140.2 (d, J_{C-F} = 2.1 Hz), 138.2, 137.8, 133.4 (d, J_{C-F} = 7.4 Hz), 128.7 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz), 126.66, 123.07, 121.46, 116.8 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 113.2 (d, J_{C-F} = 22.6 Hz), 64.6, 60.9, 50.2, 35.8, 30.7, 24.0, 19.2, 13.7. **ESI⁺** calculada para C₂₂H₂₆FN₂O₄S (M+H)⁺: 433.1592. Encontrada: 433.1597.

(*E*)-3-{4-Metoxi-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de butilo (**26**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **20** (48 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **26** como un aceite incoloro. Rendimiento: 44 mg (66%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.30 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH olefínico), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.46 – 7.37 (m, 1H, H² piridina), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 6.19 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.34 (t, J = 8.3 Hz, 1H, CH bencílico), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 4.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H de CH₂N), 3.82 – 3.65 (m, 1H, H de CH₂N), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 3H), 1.52 – 1.36 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). **¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃)** δ 166.8, 157.5, 157.5, 149.8, 143.6, 137.3, 128.6, 128.4, 126.0, 122.7, 120.1, 112.4, 64.4, 57.5, 55.7, 50.4, 44.0, 30.8, 26.1, 19.2, 13.7. **ESI⁺** calculada para C₂₃H₂₉N₂O₅S (M+H)⁺: 445.1792. Encontrada: 445.1795.

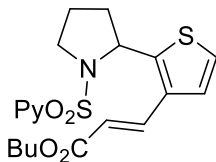
(E)-3-{3-Metoxi-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de butilo (27)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **21** (48 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (44 μ L, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **27** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 51 mg (76%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.04 – 7.80 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.64 – 7.41 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar), 6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH olefínico), 5.48 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H, CH bencílico), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 3.84 – 3.68 (m, 2H, CH₂N), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 1.97 – 1.62 (m, 5H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 167.27, 161.2, 157.2, 150.1, 144.4, 140.9, 137.8, 128.5, 126.6, 124.0, 123.1, 117.6, 112.8, 112.3, 64.3, 61.3, 55.3, 50.3, 35.7, 30.8, 24.0, 19.2, 13.7. ESI⁺ calculada para C₂₃H₂₉N₂O₅S (M+H)⁺: 445.1792. Encontrada: 445.1797.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]tiofen-3-il}acrilato de butilo (28)

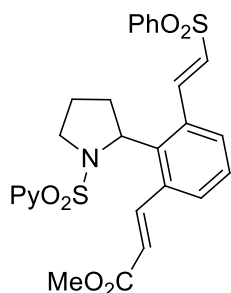


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **22** (44 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica

(ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **29** como un aceite amarillento. Rendimiento: 38 mg (61%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 – 7.80 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.50 (ddd, J = 6.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H² piridina), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar, sistema AB), 7.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar, sistema AB), 6.21 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.66 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H, CH bencílico), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.84 – 3.71 (m, 1H, H de CH₂N), 3.67 – 3.48 (m, 1H, H de CH₂N), 2.42 – 2.22 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 157.1, 150.9, 150.0, 137.8, 135.8, 131.5, 126.7, 125.6, 124.1, 123.1, 117.9, 64.4, 58.8, 49.7, 36.3, 30.8, 24.3, 19.2, 13.7. ESI⁺ calculada para C₂₀H₂₅N₂O₄S₂ (M+H)⁺: 421.1250. Encontrada: 421.1254.

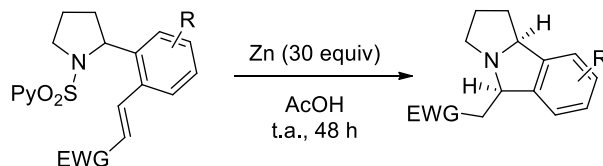
Parte experimental

(E)- 3-{3-[(E)-2-(Fenilsulfonil)vinil]-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]fenil}acrilato de metilo (**29**) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del



compuesto olefinado **3** (56 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (76 mg 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (130 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **29** como un sólido amarillo. Rendimiento: 44 mg (55%); **pf** = 141-144 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.02 – 8.83 (m, 1H, H¹ piridina), 8.51 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefina SO₂Ph), 8.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH olefina CO₂Me), 8.03 – 7.86 (m, 4H, H⁴ y H³ piridina y Ar), 7.66 – 7.51 (m, 5H, H² piridina y Ar), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.42 – 7.33 (m, 1H, Ar), 7.33 – 7.15 (m, 2H, Ar), 6.69 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico A), 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico B), 5.62 – 5.44 (m, 1H, CH bencílico), 4.08 – 3.85 (m, 2H, CH₂N), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 156.4, 150.6, 143.7, 141.8, 140.4, 139.5, 137.9, 133.4, 130.2, 129.4(2C), 128.0, 127.8, 126.8, 123.3, 60.9, 51.7, 50.2, 35.1, 25.4. ESI⁺: calculada para C₂₇H₂₇N₂O₆S₂ (M+H)⁺: 539.1305. Encontrada: 539.1290.

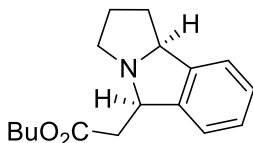
4.2.3 Procedimiento general para la reacción de ciclación en condiciones ácidas



Sobre una disolución del correspondiente producto olefinado (0.15 mmol) disuelto en ácido acético glacial (1 mL) bajo atmósfera de N₂, se adiciona Zn activado (294 mg, 30 equiv). Se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluye en AcOEt y se filtra a través de papel de filtro. Entonces se adiciona una disolución 2M de NaOH hasta pH ligeramente básico y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL), se seca el combinado de las fases orgánicas (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna

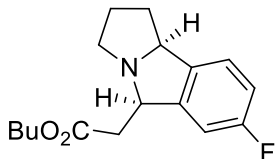
cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes benzopirrolizidinas sustituidas.

2-(2,3,5,9b-Tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-il)acetato de butilo (31) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto olefinado **3** (62 mg, 0.15 mmol) con Zn activado (294 mg, 4.5 mmol, 30 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 2:1) el compuesto **31** como un aceite amarillento.



Rendimiento: 29 mg (61%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.23 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H, Ar), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ar), 4.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CHN contiguo a $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$), 4.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CHN puente), 4.27 – 4.13 (m, 2H, CH_2O), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 butilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 144.3, 140.7, 128.1, 127.5, 122.9, 122.5, 68.6, 65.0, 62.1, 46.9, 35.5, 30.6, 29.7, 25.4, 19.1, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 274.1801. Encontrada: 274.1797.

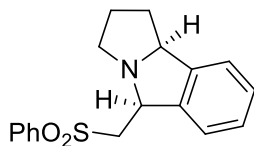
2-(7-Fluoro-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-il)acetato de butilo (32)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto olefinado **25** (65 mg, 0.15 mmol) con Zn activado (294 mg, 4.5 mmol, 30 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 2:1) el compuesto **32** como un aceite amarillento. Rendimiento: 33 mg (67%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H, Ar), 6.95 (td, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H, Ar), 6.82 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, Ar), 4.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CHN contiguo a $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$), 4.57 – 4.50 (m, 1H, CHN puente), 4.31 – 4.13 (m, 2H, CH_2O), 2.87 (d, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}$), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 butilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 162.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.4 Hz), 144.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.3 Hz), 141.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.3 Hz), 123.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.1 Hz), 114.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.9 Hz), 109.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz), 67.6, 64.9, 61.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.1 Hz), 6.7, 35.6, 30.6, 29.7, 29.7, 25.6, 19.1, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 292.1695. Encontrada: 292.1696.

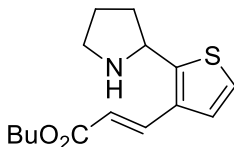
Parte experimental

5-[(Fenilsulfonil)metil]-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol (**33**)



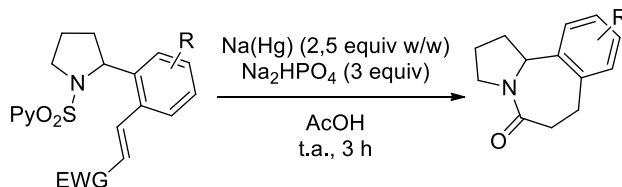
procedimiento general, la reacción del compuesto olefinado **6** (68 mg, 0.15 mmol) con Zn activado (294 mg, 4.5 mmol, 30 equiv), proporciona una mezcla 55:45 de dos compuestos. Tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 1:1) se aisló el compuesto **33** (isómero *cis*, corroborado por experimento nOe) como un aceite icoloro. Rendimiento: 26 mg (35%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.73 – 7.65 (m, 1H, Ar), 7.64 – 7.56 (m, 2H, Ar), 7.35 – 7.23 (m, 3H, Ar), 7.23 – 7.14 (m, 1H, Ar), 4.88 – 4.78 (m, 1H, CHN contiguo a $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 4.68 – 4.53 (m, 1H, CHN puente), 3.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.70 (m, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 139.3, 139.1, 134.0, 129.4, 128.5(2C), 127.7, 123.0(2C), 68.4, 59.9, 57.0, 46.8, 29.5, 25.0. IE^+ : calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (M) $^+$: 313.1137. Encontrada: 313.1132.

(*E*)-3-[2-(Pirrolidin-2-il)tiofen-3-il]acrilato de butilo (**36**)



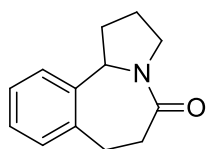
general, la reacción del compuesto olefinado **28** (63 mg, 0.15 mmol) con Zn activado (294 mg, 4.5 mmol, 30 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto no ciclado **36** como un aceite amarillento. Rendimiento: 28 mg (67%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH Ar, sistema AB), 7.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH Ar, sistema AB), 6.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHN), 4.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2O), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.06 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.57 (m, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3 butilo). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 136.1, 131.8, 125.6(2C), 123.8, 117.3, 64.3, 56.0, 46.7, 35.4, 30.8, 25.4, 19.2, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ (M+H) $^+$: 280.1366. Encontrada: 280.1373.

4.2.4 Procedimiento general para la reacción de ciclación con amalgama de sodio



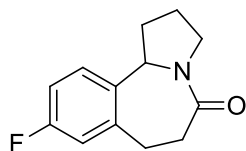
Sobre una suspensión del correspondiente producto olefinado (0.1 mmol) y Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol, 3.0 equiv) en MeOH (1 mL) bajo atmósfera de N_2 , se adiciona 10% Na(Hg) (108 mg, 2.5 equiv, w/w). La mezcla resultante se deja agitando hasta desaparición del producto de partida (se observa la aparición de Hg líquido, típicamente 3 h, TLC), se diluye en AcOEt y se filtra para eliminar el mercurio, que será tratado para su eliminación. El filtrado se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto), obteniéndose los correspondientes productos tricíclicos.

2,3,6,7-Tetrahidro-1H-benzo[c]pirrolo[1,2-a]azepin-5(11bH)-ona (38)⁷⁸



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto olefinado **3** (62 mg, 0.15 mmol) con Na(Hg) (108 mg, 2.5 equiv en peso) y Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol, 3.0 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **38** como un aceite incoloro. Rendimiento: 15 mg (74%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.18 (m, 4H, Ar), 5.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.82 (ddd, $J = 12.0, 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 12.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.32 – 3.18 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 1.84 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 140.8, 138.2, 128.9, 128.1, 126.5, 124.4, 56.9, 48.0, 35.9, 30.6, 29.1, 22.8. ESI⁺: calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ (M)⁺: 201.1154. Encontrada: 201.1155.

9-Fluoro-2,3,6,7-tetrahidro-1H-benzo[c]pirrolo[1,2-a]azepin-5(11bH)-ona (39)



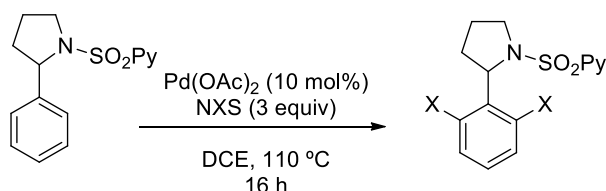
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto olefinado **25** (65 mg, 0.15 mmol) con Na(Hg) (108 mg, 2.5 equiv en peso), y Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol, 3.0 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **39** como un aceite incoloro. Rendimiento: 16 mg (73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.19 (m, 1H, Ar), 6.98 – 6.83 (m, 2H, Ar), 5.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 3.04 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.60 – 2.29 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 162.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.3$ Hz), 143.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 126.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}}$

⁷⁸ F. D. King, A. E. Aliev, S. Caddick, R. C. B. Copley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3561.

Parte experimental

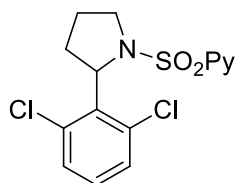
$f = 21.3$ Hz), 113.0 (d, $J_{C-F} = 21.0$ Hz), 56.50, 48.12, 35.53, 30.91, 29.0 (d, $J_{C-F} = 1.4$ Hz). 22.76. **ESI**⁺: calculada para $C_{13}H_{14}FNO$ (M)⁺: 219.1059. Encontrada: 219.1052

4.2.5 Procedimiento general para la reacción de dihalogenación C–H



Se añade en un tubo sellado **2** (43 mg, 0.15 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.4 mg, 10 mol%) y el correspondiente agente halogenante (0.45 mmol, 3.0 equiv). Se establece atmósfera de N_2 y después se adicionan 1.5 mL de DCE y ácido triflico (14 μ L, 0.15 mmol, 1.0 equiv). La solución se calienta a 110 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. Se añade DCM (5 mL), se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose los correspondientes productos de dihalogenación.

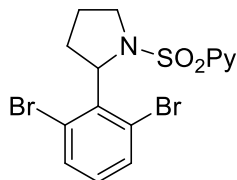
2-[[2-(2,6-Diclorofenil)pirrolidin-1-yl]sulfonil]piridina (**41**) Siguiendo el procedimiento



general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con *N*-clorosuccinimida (60 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y ácido triflico (14 μ L, 0.15 mmol, 1.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **41** como un sólido blanco.

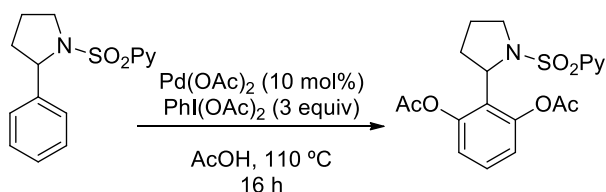
Rendimiento: 39 mg (73%); **pf** = 164-167 °C. **¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H^1 piridina), 7.96 – 7.81 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.48 (ddd, $J = 6.8, 4.7, 2.0$ Hz, 1H, H^2 piridina), 7.34 – 7.22 (m, 2H, Ar), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 5.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH bencílico), 4.25 – 4.10 (m, H de CH_2N), 3.91 – 3.75 (m, 1H, H de CH_2N), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 1H). **¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 157.1, 150.0, 137.5, 135.9, 130.3, 128.6, 128.3, 126.4, 123.2, 60.5, 50.5, 31.8, 26.0. **ESI**⁺: calculada para $C_{15}H_{15}NO_2SCl_2$ (M+H)⁺: 357.0225. Encontrada: 357.0210.

2-[[2-(2,6-Dibromofenil)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridina (44) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **2** (43 mg, 0.15 mmol) con *N*-bromosuccinimida (80 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y ácido triflico (14 µL, 0.15 mmol, 1.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **44** como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg (82%); **pf** = 166-168 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.01 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.57 – 7.42 (m, 3H, H² piridina y Ar), 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 5.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH bencílico), 4.20 (t, *J* = 9.5 Hz, H de CH₂N), 3.91 (td, *J* = 11.1, 5.7 Hz, H de CH₂N), 2.37 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 150.0, 137.6, 137.5, 134.6, 132.3, 129.4, 126.5, 123.42 64.5, 50.8, 31.7, 25.8. ESI⁺: calculada para C₁₅H₁₅NO₂SBr₂ (M+H)⁺: 44.9215. Encontrada: 44.9156.

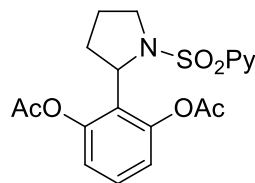
4.2.6 Procedimiento general para la reacción de diacetoxilación C–H



Se añade en un tubo sellado **2** (43 mg, 0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (3.4 mg, 10 mol%) y bisacetoxiidobenceno (145 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv). Se establece atmósfera de N₂ y después se adicionan 1.5 mL de ácido acético glacial. La solución se calienta a 110 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. La disolución se diluye con AcOEt, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 3:1) obteniéndose una mezcla 15:85 de los productos de mono-acetoxilación y diacetoxilación, aislándose este último (compuesto **46**) como un sólido blanco.

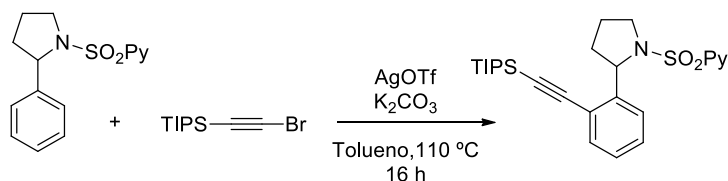
Parte experimental

2[1-(Piridin-2-ilsulfonil)pirrolidin-2-il]-1,3-fenilen diacetato (46) Rendimiento: 47 mg (78%); **pf** = 158-160 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dt, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.81 – 7.76 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.44 (ddd, *J* = 5.5, 4.8, 3.1 Hz, 1H, H² piridina), 7.28 – 7.20 (m, 1H, Ar), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 5.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH bencílico), 4.02 – 3.90 (m, 1H, H de CH₂N), 3.72 – 3.56 (m, 1H, H de CH₂N), 2.30 (s, 6H, CH₃ acetoxilo), 2.37 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.64 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 157.4, 149.8, 149.2, 137.5, 127.9, 126.3, 126.0, 123.0, 120.7, 56.2, 50.4, 33.4, 25.7, 21.0.



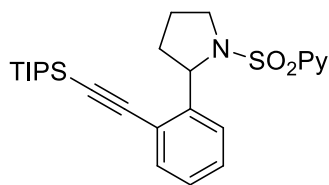
ESI⁺: calculada para C₁₉H₂₁NO₆S (M+H)⁺: 405.1114. Encontrada: 405.1101.

4.2.7 Procedimiento general para la reacción de alquilación C–H



Se carga un tubo sellado con **2** (43 mg, 0.15 mmol), Pd(AcO)₂ (3.4 mg, 10 mol%), triflato de plata (39 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv), carbonato de potasio (21 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) y el alquino correspondiente (100 mg, 0.375 mmol, 2.5 equiv). Se establece atmósfera de N₂ y después se adicionan 1.5 mL de tolueno. La solución se calienta a 110 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con AcOEt, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 5:1) obteniéndose el compuesto **47** como un aceite incoloro.

2-{[2-(2-((Triisopropilsilil)etnil)fenil)pirrolidin-1-il]sulfonil}piridina (47)

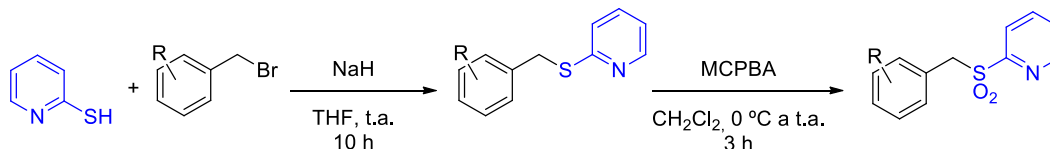


Rendimiento: 36 mg (51%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H^1 piridina), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.53 – 7.38 (m, 2H, H^2 piridina y Ar), 7.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 7.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 5.44 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.94 – 3.74 (m, 2H, CH_2N), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.73 (m, 3H), 1.07 (s, 18H, CH_3 isopropílicos), 1.13 – 0.98 (m, 3H, CH isopropílicos). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 149.9, 145.6, 137.6, 132.9, 128.5, 126.6, 126.4, 125.8, 123.2, 120.6, 104.8, 96.2, 62.6, 50.8, 34.9, 23.7, 18.7, 18.6, 11.3, 1.00. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 469.2339. Encontrada: 469.2334.

4.3 Reacción de alquenilación de bencilsulfonas

4.3.1 Síntesis de los productos de partida

MÉTODO A: S-alquilación de 2-mercaptopiridina



Sobre una suspensión de NaH (60% en peso, 1.04 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv) en THF seco (34 mL) bajo atmósfera de N_2 se añade lentamente una disolución de 2-mercaptopiridina (2.3 g, 20.0 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente 10 minutos, se añade gota a gota el bromuro de bencilo correspondiente en cada caso (22.0 mmol, 1.1 equiv) y se deja agitando hasta que la reacción se complete (seguida por TLC, 10 h). A continuación se enfría a 0 °C, se añade agua (20 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el correspondiente tioéter como un aceite incoloro, que se utiliza en el siguiente paso sin purificación previa.

Sobre una disolución del tioéter obtenido en DCM (30 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona en pequeñas cantidades ácido 3-cloroperbenzoico (77% en peso, 9.0 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv). La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas hasta que se completa la reacción. Entonces se enfría la mezcla de reacción y se le añade una

Parte experimental

disolución saturada de NaHSO_3 (20 mL) para eliminar el exceso de ácido 3-cloroperbenzoico. La fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 20 mL), agua y con una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas.

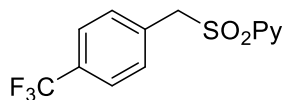
2-(Bencilsulfonil)piridina (48)¹⁴⁰ Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-mercaptopiridina (2.3 g, 20.0 mmol) con bromuro de bencilo (2.7 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 9.0 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **48** como un sólido blanco. Rendimiento: 4.1 g (88%); **pf** = 117-120 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 – 8.77 (m, 1H, H¹ piridina), 7.94 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.60 – 7.52 (m, 1H, H² piridina), 7.33 – 7.19 (m, 5H, Ar), 4.68 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 150.1, 137.8, 130.9, 128.6, 128.5, 127.3, 127.3, 123.0, 58.2. IE⁺ calculada para C₁₂H₁₁NO₂S (M)⁺: 233.0511 Encontrada: 233.0511.

2-[(4-Metoxibencil)sulfonil]piridina (67)¹⁴¹ Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con bromuro de 4-metoxibencilo (1.6 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 4.5 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **67** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.9 g (72%); **pf** = 138-139 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.86 – 7.76 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.56 – 7.47 (m, 1H, H² piridina), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 4.58 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.75 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 156.4, 150.0, 137.8, 132.1, 127.3, 123.1, 119.1, 114.1, 57.6, 55.1.

¹⁴⁰ F. Jiang, Y. Zhao; J. Hu, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 625.

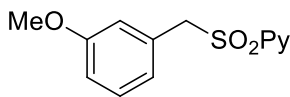
¹⁴¹ J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Loene, O. Ruel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856.

2-[[4-(Trifluorometil)bencil]sulfonil]piridina (68) Siguiendo el procedimiento general,



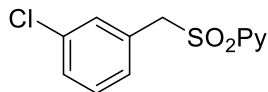
la reacción de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (1.7 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 4.47 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **68** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.9 g (65%); **pf** = 113-114 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 – 8.77 (m, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.82 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.59 – 7.53 (m, 1H, H² piridina), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar, sistema AB), 4.71 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 150.2, 138.1, 131.5, 131.4, 130.9 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 127.6, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 263.9 Hz), 122.9, 57.6. **IE**⁺: calculada para C₁₃H₁₀NO₂F₃S (M)⁺: 301.0384 Encontrada: 301.0373.

2-[(3-Metoxibencil)sulfonil]piridina (69) Siguiendo el procedimiento general, la



reacción de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con bromuro de 3-metoxibencilo (1.5 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 4.5 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) el producto **69** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.5 g (57%); **pf** = 70-72 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.88 – 7.80 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.58 – 7.48 (m, 1H, H² piridina), 7.21 – 7.10 (m, 1H, Ar), 6.81 (ddd, *J* = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H, Ar), 6.76 – 6.69 (m, 2H, Ar), 4.62 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.71 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 156.0, 150.0, 137.9, 129.4, 128.5, 127.3, 123.1, 123.0, 116.0, 114.4, 58.1, 55.0. **ESI**⁺: calculada para C₁₃H₁₄NO₃S (M+H)⁺: 264.0689. Encontrada: 264.0694.

2-[(3-Clorobencil)sulfonil]piridina (70) Siguiendo el procedimiento general, la reacción

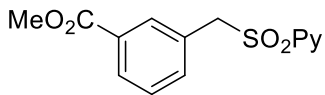


de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con bromuro de 3-clorobencilo (1.5 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 4.5 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) el producto **70** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.8 g (69%); **pf** = 91-94 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, H¹ piridina), 7.92 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.59 – 7.49 (m, 1H, H² piridina), 7.31 – 7.23 (m, 1H, Ar), 7.22 – 7.14 (m, 2H, Ar), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.61 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C

Parte experimental

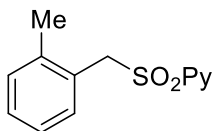
RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 150.1, 138.0, 134.2, 130.8, 129.7, 129.2, 129.5, 128.8, 127.5, 122.8, 57.5. **IE⁺**: calculada para C₁₂H₁₀NO₂SCl (M)⁺: 267.0121. Encontrada: 267.0128.

3-[(Piridin-2-ilsulfonil)metil]benzoato de metilo (71) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con 3-(bromometil)benzoato de metilo (2.5 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA



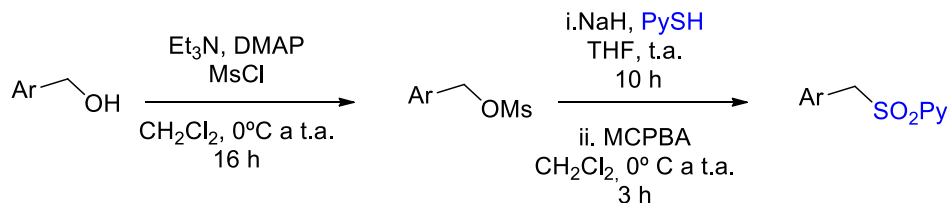
(77% en peso, 4.5 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexane-EtOAc 2:1) el producto **71** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.6 g (55%); **pf** = 116-118 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.89 – 7.78 (m, 3H, H³ piridina y Ar), 7.58 – 7.50 (m, 1H, H² piridina), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 4.69 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.87 (s, 3H, CH₃O). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.1, 156.0, 150.1, 138.0, 135.5, 132.0, 130.3, 129.8, 128.7, 127.8, 127.5, 122.9, 57.7, 52.1. **IE⁺**: calculada para C₁₄H₁₃NO₄S (M)⁺: 291.0565. Encontrada: 291.0568.

2-[(2-Metilbencil)sulfonil]piridina (72) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-mercaptopiridina (1.1 g, 10.0 mmol) con 1-(bromometil)-2-metilbenceno (2.0 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 4.5 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexane-EtOAc 2:1) el producto **72** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.93 g (71%); **pf**



= 105-108 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.79 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.59 – 7.49 (m, 1H, H² piridina), 7.22 – 7.13 (m, 2H, Ar), 7.09 – 6.99 (m, 2H, Ar), 4.69 (s, 2H, CH₂ bencílico), 2.37 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.3, 150.0, 138.4, 137.8, 131.5, 130.5, 128.7, 127.4, 125.7, 125.4, 122.8, 55.4, 19.4. **IE⁺**: calculada para C₁₃H₁₃NO₂S (M)⁺: 247.0667. Encontrada: 247.0674.

Síntesis de (2-piridil)sulfonas a partir de alcoholes



Sobre una disolución del correspondiente alcohol (20.0 mmol) y DMAP (244 mg, 2.0 mmol, 0.1 equiv) en DCM seco (100 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de N₂, se adiciona Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se agita 10 min a 0 °C y se adiciona cloruro de mesilo gota a gota (2.3 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se agita durante 12 h y se adicionan 10 mL de una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). A continuación se extrae con DCM (2 x 20 mL), el combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para obtener el mesilato correspondiente como un aceite incoloro. El mesilato se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Sobre una suspensión de NaH (60% en peso, 0.9 g, 36.0 mmol, 2.0 equiv) en THF seco (31 mL), bajo atmósfera de N₂, se adiciona una disolución de 2-mercaptopiridina (2.0 g, 18.0 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente 10 minutos, se añade gota a gota a una disolución del correspondiente mesilato en THF (10 mL, 20.0 mmol, 1.1 equiv) y se deja agitando hasta que la reacción se complete (seguida por TLC, 10 h). A continuación se enfría a 0 °C, se añade agua (20 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el (2-piridil) tioéter como un aceite incoloro, que se utiliza en el siguiente paso sin purificación previa.

Sobre una disolución del correspondiente tioéter en DCM (90 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona en pequeñas cantidades ácido 3-cloroperbenzoico (77% en peso, 8.1 g, 36.0 mmol, 1.8 equiv). La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se agita hasta conversión completa de la reacción (típicamente 3h). Entonces se enfría la mezcla de reacción y se le añade una disolución saturada de NaHSO₃ (20 mL) para eliminar el exceso de ácido 3-cloroperbenzoico. La fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante

Parte experimental

cromatografía en columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas.

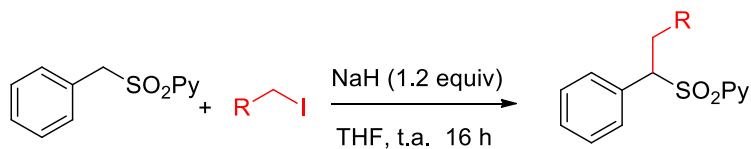
2-[(Naftalen-1-ilmetil)sulfonil]piridina (73) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-naftalenometanol (3.2 g, 20.0 mmol) con 4-DMAP (244 mg, 2.0 mmol, 0.1 equiv), Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv), MsCl (2.3 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv, 1.5 equiv) y 2-mercaptopiridina (2.0 g, 18.0 mmol, 0.9 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 8.1 g, 36.0 mmol, 1.8 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) el producto **73** como un sólido blanco. Rendimiento: 2.6 g (51%); *pf* = 154-157 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.13 – 7.96 (m, 1H, H⁴ piridina), 7.89 – 7.76 (m, 2H, H³ piridina y Ar), 7.75 – 7.64 (m, 2H, Ar), 7.61 – 7.41 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.41 – 7.29 (m, 2H, Ar), 5.14 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 150.1, 137.8, 133.7, 132.2, 130.7, 129.7, 128.6, 127.4, 126.6, 125.9, 125.0, 123.9, 123.7, 123.2, 55.4. IE⁺: calculada para C₁₆H₁₃NO₂S (M)⁺: 283.0667. Encontrada: 283.0657.

2-[(Tiofen-2-ilmetil)sulfonil]piridina (74) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-tiofenilmetanol (2.3 g, 20.0 mmol) con 4-DMAP (244 mg 2.0 mmol, 0.1 equiv), Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv), MsCl (2.3 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv, 1.5 equiv) y 2-mercaptopiridina (2.0 g, 18.0 mmol, 0.9 equiv) seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 8.1 g, 36.0 mmol, 1.8 equiv), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **74** como un sólido blanco. Rendimiento: 3.5 g (75%); *pf* = 107-111 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dt, *J* = 4.7, 1.1 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.87 – 7.82 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.56 – 7.50 (m, 1H, H² piridina), 7.21 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H, CH-S), 6.92 – 6.85 (m, 2H, Ar), 4.85 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 150.1, 137.9, 130.3, 127.8, 127.5, 127.5, 127.1, 123.1, 52.7. IE⁺: calculada para C₁₀H₉NO₂S₂ (M)⁺: 239.0075. Encontrada: 239.0083.

2-[(Furan-2-ilmetil)sulfonil]piridina (75) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(hidroximetil)furano (2.0 g, 20.0 mmol) con 4-DMAP (244 mg, 2.0 mmol, 0.1 equiv), Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv), MsCl (2.3 mL, 30.0 mmol, 1.5 equiv, 1.5 equiv) y 2-mercaptopiridina (2.0 g, 18.0 mmol, 0.9 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 8.1 g,

36.0 mmol, 1.8 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 2:1) el producto **75** como un sólido blanco. Rendimiento: 2.6 g (64%); **pf** = 96-98 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.78 (m, 1H, H¹ piridina), 7.95 – 7.85 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.55 (ddd, *J* = 6.9, 4.7, 2.3 Hz, 1H, H² piridina), 7.30 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, Ar), 6.28 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, Ar), 6.22 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H, Ar), 4.76 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 150.2, 143.9, 141.8, 137.9, 127.4, 122.9, 112.3, 111.0, 51.6. **IE**⁺: calculada para C₁₀H₉NO₃S (M)⁺: 223.0303. Encontrada: 223.0308.

MÉTODO B: α-alkilación de derivados de bencil 2-piridil sulfona

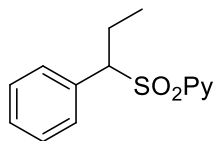


Sobre una suspensión de NaH (60% en peso, 6.0 mmol, 1.2 equiv) en THF seco (10 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de N₂, se adiciona *via cannula* una disolución de bencil 2-piridil sulfona (1.2 g, 5.0 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agita durante 10 min a 0 °C y se adiciona el correspondiente bromuro (5.25 ó 5.5 mmol, 1.05 ó 1.1 equiv, especificado para cada caso) gota a gota. La mezcla se lleva a temperatura ambiente, se deja agitando durante 12 h y se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 mL), el combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas bencil sustituidas.

2-[(1-Feniletil)sulfonil]piridina (91) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de bencil 2-piridil sulfona (1.2 g, 5.0 mmol) con NaH (60% en peso, 240 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv) y yoduro de metilo (0.33 mL, 5.25 mmol, 1.05 equiv) proporciona tras columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 10:1) el producto **91** como un sólido blanco. Rendimiento: 235 mg (19%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.81 – 7.66 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.52 – 7.40 (m, 1H, H² piridina), 7.34 – 7.12 (m, 5H, Ar), 4.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH bencílico), 1.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). **ESI**⁺: calculada para C₁₃H₁₄NO₂S (M+H)⁺: 248.0740. Encontrada: 248.0753.

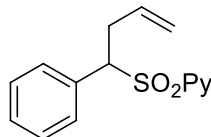
Parte experimental

2-[(1-Fenilpropil)sulfonil]piridina (92) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de bencil 2-piridil sulfona (1.2 g, 5.0 mmol) con NaH (60% en peso, 240 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv) y bromuro de etilo (0.4 mL, 5.25 mmol, 1.05 equiv) proporciona tras columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 6:1) el producto **92** como un sólido blanco.

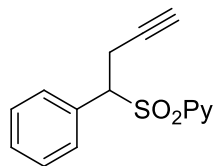


Rendimiento: 875 mg (67%); **pf** = 96-99 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.79 – 8.66 (m, 1H, H¹ piridina), 7.81 – 7.59 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.43 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 1.6 Hz, 1H, H² piridina), 7.20 (m, 5H, Ar), 4.59 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 2.49 – 2.35 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.30 – 2.12 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.4, 150.0, 137.5, 131.6, 130.0, 128.6, 128.4, 127.0, 123.5, 68.8, 20.6, 11.4. **ESI⁺**: calculada para C₁₄H₁₆NO₂S (M+H)⁺: 262.0896. Encontrada: 262.0921.

2-[(1-Fenilbut-3-en-1-il)sulfonil]piridina (105) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de bencil 2-piridil sulfona (1.2 g, 5.0 mmol) con NaH (60% en peso, 240 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv) y bromuro de alilo (0.48 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) proporciona tras columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 5:1) el producto **105** como un sólido amarillento. Rendimiento: 0.88 g (64%); **pf** = 68-70 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.75 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.76 – 7.62 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.44 (ddd, *J* = 7.3, 4.7, 1.4 Hz, 1H, H² piridina), 7.25 – 7.12 (m, 5H, Ar), 5.62 – 5.46 (m, 1H, CH olefínico), 5.10 – 5.00 (m, 1H, H de CH₂ olefínico), 5.01 – 4.89 (m, 1H, H de CH₂ olefínico), 4.75 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H, CH bencílico), 3.20 – 3.05 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.05 – 2.89 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 150.0, 137.6, 132.7, 131.2, 130.1, 128.7, 128.4, 127.1, 127.1, 123.6, 118.53, 66.8, 31.5. **ESI⁺**: calculada para C₁₅H₁₆NO₂S (M+H)⁺: 274.0896. Encontrada: 274.0897.

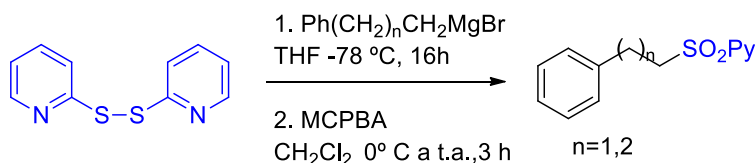


2-[(1-Fenilbut-3-in-1-il)sulfonil]piridina (106) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de bencil 2-piridil sulfona (1.2 g, 5.0 mmol) con NaH (60% en peso, 240 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv) y bromuro de propargilo (80% en peso en tolueno, 0.61 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) proporciona tras columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 5:1) el producto **106** como un sólido amarillento. Rendimiento: 0.79 g (58%); **pf** = 115-117 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.79 – 8.74 (m, 1H, H¹ piridina), 7.82 – 7.67 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.52 – 7.44 (m, 1H, H² piridina), 7.34 – 7.18 (m, 5H, Ar), 4.91 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H, CH bencílico), 3.28 (ddd, *J* = 17.0, 4.8, 2.7 Hz,



¹H, H de CH₂ diastereotópico), 3.15 (ddd, *J* = 17.0, 10.6, 2.7 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.87 (t, *J* = 2.7 Hz, CH alquino, 1H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 150.1, 137.7, 130.5, 129.9, 129.0, 128.4, 127.3, 123.6, 78.7, 71.1, 65.5, 18.6. ESI⁺: calculada para C₁₅H₁₄NO₂S (M+H)⁺: 272.0739. Encontrada: 272.0741.

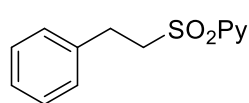
MÉTODO C: Reacción de 2,2'-dipiridil disulfuro con reactivos de Grignard



Sobre una disolución de 2,2'-dipiridil disulfuro (1.1 g, 5.0 mmol) en THF seco (10 mL), enfriada a -78 °C y bajo atmósfera de N₂, se añade una disolución del correspondiente reactivo de Grignard (5.0 mmol, 1.0 equiv). La mezcla se lleva a temperatura ambiente, se agita durante 12 h y se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). Entonces se extrae con AcOEt (2 x 10 mL), el combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida obteniendo el correspondiente tioéter como un aceite incoloro, que se utiliza en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Sobre una disolución del tioéter obtenido en DCM (12 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona en pequeñas cantidades ácido 3-cloroperbenzoico (77% en peso, 2.5 g, 11.0 mmol, 2.2 equiv). La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se agita hasta conversión completa de la reacción (3h). Entonces se enfría la mezcla de reacción y se le añade una disolución saturada de NaHSO₃ (20 mL) para eliminar el exceso de ácido 3-cloroperbenzoico. La fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 4:1), obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas.

2-(Fenetilsulfonil)piridina (107) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2,2'-



dipiridil disulfuro (1.1 g, 5.0 mmol) con cloruro de fenetilmagnesio (1 M, 5.0 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 2.5 g, 11.0 mmol, 2.2 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) el producto **107** como un sólido blanco. Rendimiento: 519 mg (72%); *pf* = 51-53 °C. ¹H

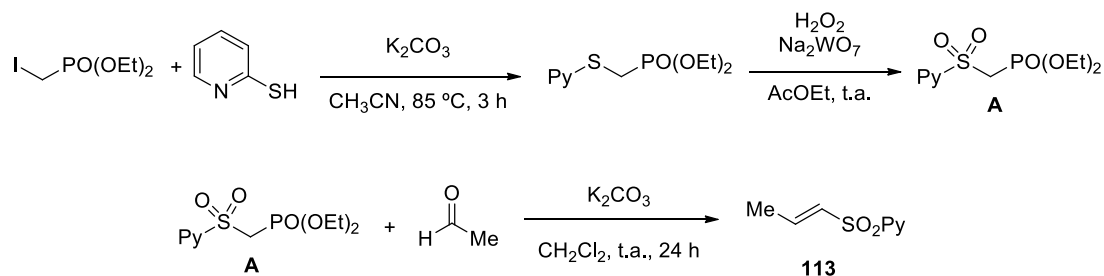
Parte experimental

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.8$ Hz, 1H, H¹ piridina), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.95 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H³ piridina), 7.54 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, H² piridina), 7.29 – 7.12 (m, 5H, Ar), 3.74 – 3.66 (m, 2H, CH₂SO₂), 3.13 – 3.04 (m, 2H, CH₂ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.9, 150.0, 138.0, 137.2, 128.5, 128.2, 127.3, 126.6, 122.0, 52.9, 28.1. **ESI⁺**: calculada para C₁₃H₁₄NO₂S (M + H)⁺: 248.0739. Encontrada: 248.0730

2-[(3-Fenilpropil)sulfonyl]piridina (112)¹⁴² Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2,2'-dipiridil disulfuro (1.1 g, 5.0 mmol) con bromuro de 3-fenilpropil)magnesio (0.33 M, 15.2 mL, 5.0 mmol), seguido de la oxidación con MCPBA (77% en peso, 2.5 g, 11.0 mmol) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) el producto **112** como un sólido blanco. Rendimiento: 562 mg (43%); **pf** = 53–55 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.72 (s, 1H, H¹ piridina), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H³ piridina), 7.61 – 7.49 (m, 1H, H² piridina), 7.37 – 7.08 (m, 5H, Ar), 3.61 – 3.23 (m, 2H, CH₂SO₂), 2.81 – 2.64 (m, 2H, CH₂ bencílico), 2.15 – 1.98 (m, 2H, CH₂CH₂). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.2, 150.2, 139.9, 138.1, 128.5, 128.3, 127.3, 126.4, 122.1, 51.1, 34.2, 23.7. **ESI⁺**: calculada para C₁₄H₁₆NO₂S (M + H)⁺: 262.0896. Encontrada: 262.0888.

MÉTODO D: β -alquilación mediante adición conjugada de ácidos arilborónicos a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas⁴¹

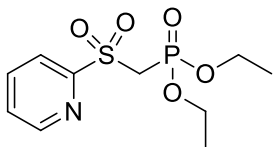
- Procedimiento para la síntesis de 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas



¹⁴² M. Ochiai, T. Ukita, E. Fujita, S. I. Tada, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1829.

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

(2-Piridilsulfonil)metil fosfonato de dietilo (A)⁴¹ Sobre una suspensión de K₂CO₃ (1.6 g, 12 mmol, 1.2 equiv) y yodometilfosfonato de dietilo (1.72 mL, 10 mmol) en CH₃CN anhidro (20 mL) se añade 2-mercaptopiridina (1.33 g, 12 mmol, 1.2 equiv). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se deja enfriar y se añade agua. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), el



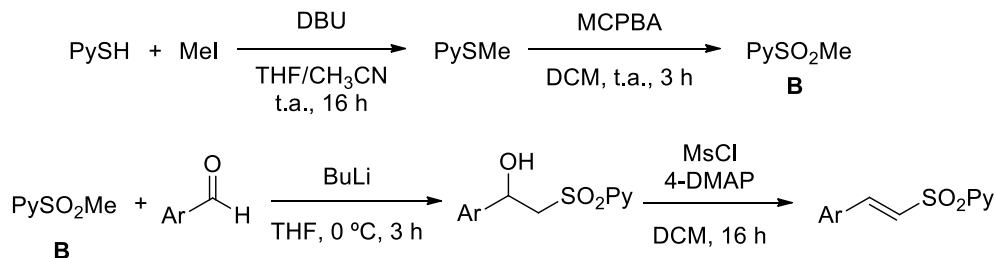
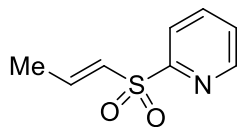
combinado de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (2-piridilsulfenil)metil fosfonato de dietilo como un aceite amarillento que se utiliza en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Sobre una disolución del crudo (2-piridilsulfenil)metil fosfonato de dietilo en AcOEt (17 mL) a 0° C se añade agua (1.5 mL) y Na₂WO₇ (0.33 g, 1 mmol, 0.1 equiv). Entonces se añade gota a gota (controlando que la temperatura de reacción no sobrepase los 15 °C) 3.1 mL de H₂O₂ (disolución al 30%, 30 mmol, 3.0 equiv). La reacción se agita a esta temperatura durante 30 min, se lleva a temperatura ambiente y se agita hasta desaparición del producto (aproximadamente 2 h, TLC). Entonces se enfría de nuevo a 0 °C y se añade de forma controlada 5 mL de una disolución saturada de NaHSO₃ para destruir el exceso de H₂O₂. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO₄), se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por columna cromatográfica (AcOEt) obteniéndose el (2-piridilsulfonil)metil fosfonato de dietilo como un aceite amarillo. Rendimiento: 2.14 g (73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (ddd, *J* = 4.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.96 (td, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H, H³ piridina), 7.55 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H² piridina), 4.17 – 4.07 (m, 4H, CH₂SO₂ y CH₂OP), 4.09 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H, CH₂OP), 1.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 149.9, 138.1, 127.5, 121.9, 63.4, 63.3, 49.6, 47.7, 16.1, 16.0.

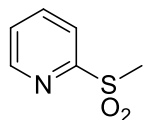
⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

Parte experimental

(E)-1-[(2-Piridil)sulfonyl]-1-propeno (113)⁴¹ Sobre una disolución de (2-piridilsulfonyl)metil fosfonato de dietilo (2.93 g, 10 mmol) en 50 mL de DCM anhidro se añade K₂CO₃ (2.1 g, 15 mmol, 1.5 equiv). Se agita la suspensión durante 5 minutos y a continuación se añade acetaldehído (0.84 mL, 15 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agita vigorosamente hasta que se observa la desaparición del producto de partida (24 horas). Entonces se añade una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL), se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lava con NaCl, se seca (MgSO₄), se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose el producto **113** como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.13 g, (62%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (m, 1H, H¹ piridina), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.93 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H³ piridina), 7.50 (dd, *J* = 7.5, 4.2 Hz, 1H, H² piridina), 7.10 (dc, *J* = 15.1, 7.0 Hz, 1H, CH olefínico), 6.56 (dc, *J* = 1.6, 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 1.97 (dd *J* = 7.0, 1.6 Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 150.2, 145.5, 138.1, 129.0, 127.0, 121.7, 17.5.



2-(Metilsulfonyl)piridina (B)¹⁴³ Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (2.5 g, 28 mmol) en THF (45 mL), enfriada a 0° C, se añade DBU (4.6 mL, 31 mmol, 1.1 equiv) formándose una suspensión. Entonces se añade CH₃CN (5 mL) hasta desaparición del precipitado y a continuación se adiciona a esta misma temperatura MeI (1.9 mL, 31 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se deja reaccionando toda la noche y se añade una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10



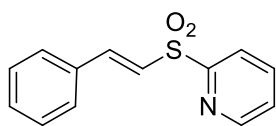
⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

¹⁴³ P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernández-Ibáñez, A. J. Minnaard and B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 47.

mL), las fases orgánicas se secan (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 2-(metilsulfenil)piridina que se utiliza en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Sobre una disolución del crudo de 2-(metilsulfenil)piridina en DCM (40 mL), enfriada a 0°C , se añade en pequeñas porciones ácido 3-cloroperbenzoico (77% en peso, 12.5 g, 56 mmol, 2.0 equiv) sin que aumente la temperatura. Se deja agitando hasta que se complete la reacción (3 horas, TLC) y se añade una disolución saturada de Na_2SO_3 para eliminar el exceso de ácido 3-cloroperbenzoico (10 mL). Entonces se lava la fase orgánica secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO_3 , agua y una disolución saturada de NaCl, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1) obteniéndose 2-(metilsulfonil)piridina como un aceite incoloro. Rendimiento: 4.2 g (96%). **^1H -RMN (300 MHz):** δ 8.77 – 8.70 (m, 1H, H^1 piridina), 8.12 – 7.89 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.62 – 7.49 (m, 1H, H^2 piridina), 3.21 (s, 3H, metilo). **^{13}C -RMN (75 MHz):** δ 157.8, 149.9, 138.3, 127.4, 121.0, 39.9.

(*E*)-2-(Estirilsulfonil)piridina (141)¹⁴³ Sobre una disolución de 2-(metilsulfonil)piridina (4.0 g, 25 mmol) en THF seco (50 mL), enfriada a -78°C , se añade gota a gota una disolución 2.5M de *n*-BuLi en hexano (11 mL, 28 mmol, 1.1 equiv) y se deja agitando a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se adiciona benzaldehído (2.9 mL, 28 mmol, 1.1 equiv) y se lleva lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando hasta que se completa la reacción (3 horas, TLC), se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL), se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 20 mL), se seca el combinado de las fases orgánicas (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo que se utiliza en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

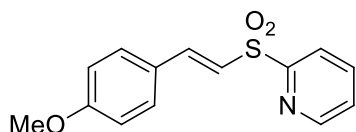


Sobre una disolución del residuo obtenido anteriormente y 4-DMAP (12.4 g, 100 mmol, 4.0 equiv) en DCM (170 mL), enfriada a 0°C se añade gota a gota MsCl (3.9 mL, 50 mmol, 2.0 equiv). La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente, se deja agitando durante 16 horas y se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL). La fase acuosa se extrae con DCM (3 x 20 mL), el combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 3:1) obteniéndose (*E*)-2-(estirilsulfonil)piridina como un sólido blanco. Rendimiento: 4.3 g

Parte experimental

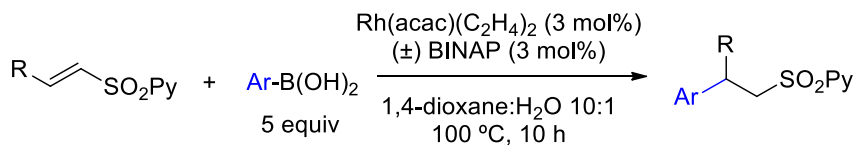
(70%); **pf** = 100-102 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.15 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.96 (dt, *J* = 7.7, 7.7, 1.5 Hz, 1H, H³ piridina), 7.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H olefínico), 7.63 – 7.58 (m, 3H, Ar), 7.46 – 7.38 (m, 3H, Ar y H² piridina), 7.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H olefínico). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 150.4, 145.1, 138.2, 132.3, 131.4, 129.1, 128.8, 127.1, 124.5, 121.9.

(*E*)-2-[(4-Metoxiestiril)sulfonyl]piridina (**159**)¹⁴⁴ Siguiendo el procedimiento general, la



reacción entre 2-(metilsulfonyl)piridina (4.0 g, 25 mmol), *n*-BuLi (11 mL, 28 mmol, 1.1 equiv) y 4-metoxibenzaldehído (3.4 mL, 28 mmol, 1.1 equiv), seguida de la reacción con 4-DMAP (12.4 g, 100 mmol, 4 equiv) y MsCl (3.9 mL, 50 mmol, 2 equiv), proporciona tras columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt, 2:1) la (*E*)-2-[(4-metoxiestiril)sulfonyl]piridina como un sólido blanco. Rendimiento: 4.5 g (65%); **pf** = 77.0–78.0 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H¹piridina), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.7 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H olefínico), 7.46 – 7.37 (m, 3H, Ar y H² piridina), 6.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H olefínico), 6.84–6.80 (m, 2H, Ar), 3.74 (s, 3H, metilo); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 158.6, 150.2, 144.7, 138.1, 130.5, 126.9, 124.8, 121.6, 121.4, 114.4, 55.3.

Procedimiento general para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a 2-piridilsulfonas α,β-insaturadas β-sustituidas⁴¹



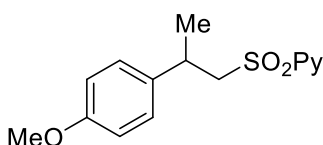
En un tubo Schlenk se añaden, bajo atmósfera de N₂, Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv), (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv), el correspondiente ácido arilborónico (25.0 mmol, 5.0 equiv) y la olefina (5.0 mmol). Entonces se añade 1,4-dioxano anhidro (10 mL) y 1 mL de agua. La disolución resultante se agita a 100 °C hasta la desaparición del producto de partida (TLC). Entonces se enfría la disolución hasta temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se filtra sobre celita. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en

¹⁴⁴ J. -N.Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2315.

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195.

columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas bencil sustituidas.

2-Fenil-1-[(2-piridil)sulfonil]-propano (114)^{41,44} Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido *p*-tolilborónico (3.4 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:2) el producto **114** como un sólido blanco. Rendimiento: 1,3 g (98%); *pf* = 90-92 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73-8.69 (m, 1H, H¹ piridina), 7.84-7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.41 (ddd, *J* = 7.5, 4.2, 1.2 Hz, 1H, H² piridina), 7.18-7.03 (m, 5H, Ar), 3.89 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H, CH bencílico), 3.58-3.42 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 150.0, 143.3, 137.8, 128.5, 127.0, 126.7, 122.0, 58.7, 35.0, 22.1.



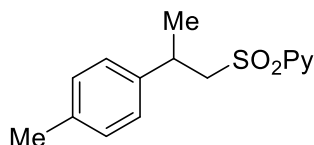
2-(4-Metoxifenil)-1-[(2-piridil)sulfonil]propano (123)⁴¹ Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido 4-metoxifenilborónico (3.8 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el producto **123** como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.3 gr (89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dt, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.83-7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.44 (ddd, *J* = 6.4, 4.4, 2.0 Hz, 1H, H² piridina), 7.00-6.95 (m, 2H, Ar), 6.63-6.68 (m, 2H, Ar), 3.85 (dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H, CH bencílico), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.55-3.35 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 157.6, 149.9, 137.8, 135.4, 128.0, 126.8, 122.0, 113.8, 59.0, 55.2, 34.2, 22.2.

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

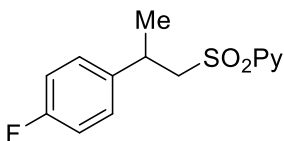
Parte experimental

2-{[2-(*p*-Tolil)propil]sulfonil}piridina (124**)** Siguiendo el procedimiento general, la



reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido *p*-tolilborónico (3.4 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el producto **124** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g (82%); **pf** = 48-50 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H³ piridina), 7.41 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.3 Hz, 1H, H² piridina), 7.03 – 6.86 (m, 4H, Ar), 3.84 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H, CH bencílico), 3.52 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.48 – 3.34 (m, 1H, H de CH₂SO₂), 2.23 (s, 3H, CH₃Ar), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 149.8, 140.2, 137.7, 136.1, 129.0, 126.7, 126.7, 121.9, 58.8, 34.4, 22.0, 20.7. **FAB**⁺: calculada para C₁₅H₁₈NO₂S₂ (M+H)⁺: 276,1058. Encontrada: 276,1062.

2-(4-Fluorofenil)-1-[(2-piridil)sulfonil]propano (125**)**^{41,44} Siguiendo el procedimiento

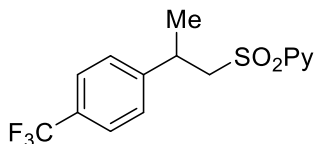


general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido 4-fluorofenilborónico (3.5 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el producto **125** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.3 g (96%); **pf** = 96-98 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dt, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.83-7.76 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.46-7.42 (m, 1H, H² piridina), 7.07-7.00 (m, 2H, Ar), 6.85-6.77 (m, 2H, Ar), 3.98 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H, CH bencílico), 3.56-3.41 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 157.6, 150.0, 138.9, 137.9, 128.6, 128.5, 127.0, 122.0, 115.4, 115.1, 58.7, 34.4, 22.3.

⁴¹ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

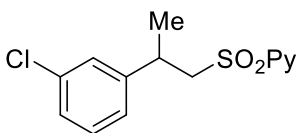
⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

1-[(2-Piridil)sulfonyl]-2-[(*p*-trifluorometil)fenil]propano (126)⁴⁴



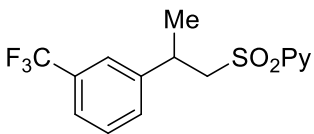
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonyl)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (4.7 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **126** como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.2 g (75%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.57 (m, 1H, H¹ piridina), 7.76-7.72 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.43-7.34 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), Ar, 3.96 (dd, *J* = 16.3, 9.8 Hz, 1H, CH bencílico), 3.59-3.50 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 149.9, 147.0, 137.8, 129.0 (c, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 127.5, 127.0, 125.3 (c, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 121.9, 58.1, 35.1, 22.1.

2-{[2-(3-Clorofenil)propil]sulfonyl}piridina (127)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonyl)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido (3-clorofenil)borónico (4.7 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **127** como un aceite marrón. Rendimiento: 798 mg (54%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 – 8.57 (m, 1H, H¹ piridina), 7.82 – 7.72 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.48 – 7.37 (m, 1H, H² piridina), 7.10 – 6.92 (m, 4H, Ar), 3.91 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, CH bencílico), 3.56 – 3.35 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 149.9, 145.1, 137.8, 134.1, 129.7, 127.2, 127.1, 126.9, 125.4, 121.9, 58.3, 34.9, 22.1. ESI⁺: calculada para C₁₄H₁₅NO₂ClS (M+H)⁺: 296.0506. Encontrada: 296.0500.

2-{[2-[3-(Trifluorometil)fenil]propil]sulfonyl}piridina (128)

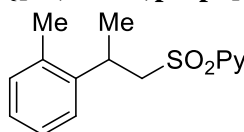


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ylsulfonyl)pyridine (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (4.7 g, 25.0 mmol), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (cyclohexane-EtOAc 4:1) el producto **128** como un sólido marrón. Rendimiento: 505 mg (54%); *mp* = 58-60 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 – 8.56

Parte experimental

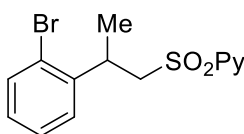
(m, 1H, H¹ piridina), 7.84 – 7.69 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.45 – 7.37 (m, 1H, H² piridina), 7.37 – 7.22 (m, 4H, Ar), 3.99 (dd, $J = 16.3, 9.7$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.60 – 3.48 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 149.9, 144.0, 137.8, 130.6, 130.5 (c, $J = 32.2$ Hz), 128.9, 127.0, 123.7 (c, $J = 272.4$ Hz) 123.6 (c, $J = 3.8$ Hz), 123.5 (c, $J = 3.8$ Hz), 121.8, 58.1, 35.0, 22.0. ESI⁺: calculada para C₁₅H₁₅F₃NO₂S (M+H)⁺: 330.0770. Encontrado: 330.0776.

2-{[2-(*o*-Tolil)propil]sulfonil}piridina (129)⁴⁴ Siguiendo el procedimiento general, la



reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido *o*-tolilborónico (3.4 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **129** como un aceite incoloro. Rendimiento: 979 mg (73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (ddd, $J = 4.7, 1.5, 0.9$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.86-7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.42 (ddd, $J = 7.4, 4.7, 1.4$ Hz, 1H, H² piridina), 7.00 – 6.95 (m, 4H, Ar), 3.85 (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.75 (sextete, $J = 6.6$ Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.54 (dd, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H, CH bencílico), 2.30 (s, 3H, CH₃Ar) 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 149.9, 137.8, 135.1, 130.4, 126.9, 126.4, 126.2, 125.6, 121.8, 58.4, 29.8, 21.6, 19.3.

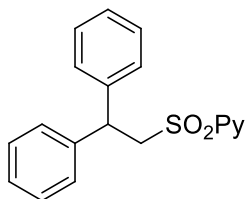
2-{[2-(2-Bromofenil)propil]sulfonil}piridina (130)⁴⁴ Siguiendo el procedimiento



general, la reacción de (*E*)-2-(prop-1-en-1-ilsulfonil)piridina (1.1 g, 5.0 mmol) con ácido 2-bromofenilborónico (5.0 g, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el producto **130** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.1 g (63%); *pf* = 61-64 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.84 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H³ piridina), 7.48-7.39 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.20-7.12 (m, 2H, Ar), 7.01 – 6.94 (m, 1H, Ar), 3.97 – 3.83 (m, 1H, CH bencílico), 3.62 – 3.52 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 150.0, 142.2, 137.9, 133.0, 128.2, 127.8, 127.7, 127.1, 123.7, 122.1, 57.5, 33.7, 21.0.

⁴⁴T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

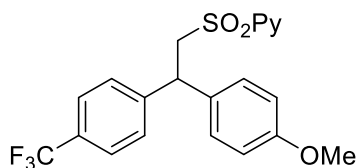
2-[(2,2-Difeniletil)sulfonyl]piridina (152) Siguiendo el procedimiento general, la reacción



de (*E*)-2-(estirilsulfonyl)piridina (1.2 g, 5.0 mmol) con ácido fenilborónico (3.0 gr, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el producto **152** como un sólido blanco. Rendimiento: 2.2 g (72%); **pf** = 134-136 °C. ¹H

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 – 8.55 (m, 1H, H¹ piridina), 7.65 – 7.55 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.35 – 7.28 (m, 1H, H² piridina), 7.17 – 7.03 (m, 10H, Ar), 4.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH dibencílico), 4.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂SO₂). ¹³C **RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.19, 149.83, 141.08, 137.52, 128.56, 127.73, 126.86, 126.69, 122.30, 56.84, 46.15. **ESI⁺**: calculada para C₁₉H₁₈NO₂S (M+H)⁺: 324.1048. Encontrada: 324.1052.

2-{[2-(4-Metoxifenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil]sulfonyl}piridina (160) Siguiendo el

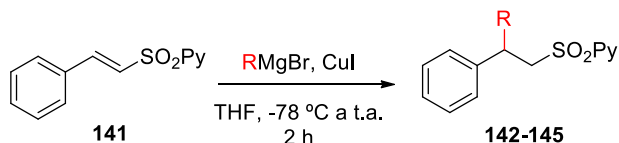


procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-((4-metoxiestiril)sulfonyl)piridina (1.4 g, 5.0 mmol) con ácido fenilborónico (3.0 gr, 25.0 mmol, 5.0 equiv), Rh(acac)(C₂H₄)₂ (39 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) y (±)-BINAP (64 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) proporciona tras purificación por columna

cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el producto **160** como un sólido blanco. Rendimiento 1.6 g (78%); **pf** = 114-117 °C. ¹H **RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.57 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.81 – 7.52 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.43 – 7.31 (m, 3H, H² piridina y ArCF₃), 7.28 – 7.17 (m, 2H, ArCF₃), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArOMe, sistema AB), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArOMe, sistema AB), 4.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH dibencílico), 4.31 (dd, *J* = 14.7, 8.4 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 4.14 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.73 (s, 3H, CH₃O). ¹³C **RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 158.5, 156.9, 149.8, 145.2, 137.6, 132.2, 128.9 (c, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 128.5, 128.1, 126.8, 125.3 (c, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 123.8 (c, *J*_{C-F} = 272.0 Hz) 122.1, 114.1, 56.4, 55.1, 45.1. **ESI⁺**: calculada para C₂₁H₁₉F₃NO₃S (M+H)⁺: 422,1032. Encontrada: 422,1018.

Parte experimental

MÉTODO E: β -alquilación mediante adición conjugada de reactivos de Grignard a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituidas



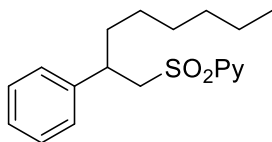
Sobre una suspensión de CuI (838 mg, 4.4 mmol, 2.2 equiv) en THF anhidro (20 mL), enfriado a -78 °C, bajo atmósfera de N₂, se añade una disolución del correspondiente reactivo de Grignard en THF (4.0 mmol, 2.0 equiv). La mezcla se agita durante 30 min y se adiciona gota a gota una disolución de (*E*)-2-(estirilsulfonyl)piridina (490 mg, 2.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente, se agita hasta que se complete la reacción (3 horas, TLC) y se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl. Entonces se filtra sobre celita y el filtrado se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes (2-piridil)sulfonas bencil sustituidas.

2-[(2-Fenilbutil)sulfonyl]piridina (142)⁴⁴ Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*E*)-2-(estirilsulfonyl)piridina (490 mg, 2.0 mmol) con bromuro de etilmagnesio (4.0 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **142** como un sólido blanco. Rendimiento: 374 mg (68%); *pf* = 111-114 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 – 8.39 (m, 1H, H¹ piridina), 7.82 – 7.64 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.52 – 7.31 (m, 1H, H² piridina), 7.12 – 7.03 (m, 3H, Ar), 7.03 – 6.91 (m, 2H, Ar), 4.02 – 3.82 (m, 1H, CH bencílico), 3.72 – 3.48 (m, 1H, H de CH₂SO₂), 3.30 – 3.04 (m, 1H, H de CH₂SO₂), 1.98 – 1.79 (m, 1H, H de CH₂CH₃), 1.73 – 1.51 (m, 1H, H de CH₂CH₃), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 149.9, 141.1, 137.7, 128.2, 127.8, 126.8, 126.6, 122.1, 57.6, 42.3, 29.5, 11.6.

¹²⁸ F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752.

⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.

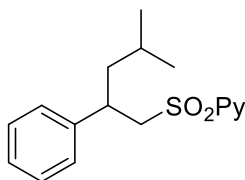
2-[(2-Feniloctil)sulfonil]piridina (143) Siguiendo el procedimiento general, la reacción



de (*E*)-2-(estirilsulfonil)piridina (490 mg, 2.0 mmol) con bromuro de hexilmagnesio (2.0 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **143** como un sólido blanco. Rendimiento: 398 mg (60%); **pf** = 65-67 °C. ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃). δ 8.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.43 – 7.29 (m, 1H, H² piridina), 7.15 – 7.01 (m, 3H, Ar), 7.00 – 6.91 (m, 2H, Ar), 3.94 (dd, *J* = 14.6, 8.8 Hz, 1H, CH bencílico), 3.55 (dd, *J* = 14.6, 5.3 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.32 – 3.15 (m, 1H, H de CH₂SO₂), 1.89 – 1.72 (m, 1H, H de CH₂CHAr), 1.69 – 1.51 (m, 1H, H de CH₂CHAr), 1.31 – 0.94 (m, 8H, CH₂ alifáticos), 0.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 149.8, 141.3, 137.6, 128.2, 127.7, 126.7, 126.6, 122.1, 57.8, 40.7, 36.4, 31.5, 28.9, 26.9, 22.5, 14.0. ESI⁺: calculada para C₁₉H₂₆NO₂S (M+H)⁺: 332,1678. Encontrada: 332,1684.

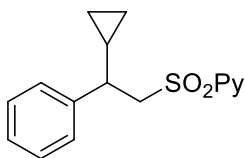
2-[(4-Metil-2-fenilpentil)sulfonil]piridina (144) Siguiendo el procedimiento general, la



reacción de (*E*)-2-(estirilsulfonil)piridina (490 mg, 2.0 mmol) con bromuro de isobutilmagnesio (2 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **144** como un sólido blanco. Rendimiento: 431 mg (71%); **pf** = 96-99 °C. ¹H RMN (300 MHz,

CDCl₃). δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.39 – 7.30 (m, 1H, H² piridina), 7.11 – 6.94 (m, 5H, Ar), 3.93 (dd, *J* = 14.6, 8.9 Hz, 1H, CH bencílico), 3.50 (dd, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.40 – 3.28 (m, 1H, H de CH₂SO₂), 1.72 – 1.48 (m, 2H, CH₂CHAr), 1.34 – 1.16 (m, 1H, CH isopropílico), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H CH₃ isopropílico), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃ isopropílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 149.8, 141.2, 137.6, 128.3, 127.8, 126.7, 126.6, 122.0, 58.1, 45.5, 38.6, 25.0, 23.2, 21.3. ESI⁺: calculada para C₁₇H₂₂NO₂S (M+H)⁺: 304.1365. Encontrada: 304.1368.

2-[(2-Ciclopropil-2-feniletil)sulfonil]piridina (145) Siguiendo el procedimiento general,

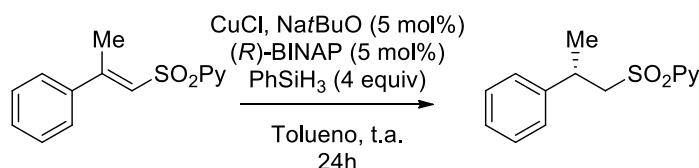


la reacción de (*E*)-2-(estirilsulfonil)piridina (490 mg, 2.0 mmol) con bromuro de ciclopropilmagnesio (8 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el producto **145** como un sólido blanco. Rendimiento: 310 mg, (54 %); **pf** = 104-106 °C. ¹H NMR (300

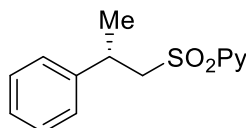
Parte experimental

MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.51 (m, 1H, H¹ piridina), 7.76 – 7.62 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.42 – 7.28 (m, 1H, H² piridina), 7.15 – 6.97 (m, 5H, Ar), 4.08 (dd, J = 14.7, 9.1 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 3.81 (dd, J = 14.7, 5.0 Hz, 1H, H de CH₂SO₂), 2.50 (td, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H, CH bencílico), 1.11 – 0.93 (m, 1H, CH ciclopropilo), 0.60 – 0.48 (m, 1H, CH de CH₂ isopropilo), 0.46 – 0.29 (m, 2H, CH₂ ciclopropilo), 0.21 – 0.11 (m, 1H, CH de CH₂ ciclopropilo). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.5, 149.7, 141.1, 137.5, 128.2, 127.6, 126.7, 126.6, 122.0, 57.4, 45.9, 17.7, 5.9, 4.7. **ESI⁺**: calculada para C₁₆H₁₈NO₂S (M+H)⁺:288.1052. Encontrada: 288.1048

MÉTODO F: β -alquilación a través de reducción conjugada de 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas.⁴⁴



(S)-2-Fenil-1-[(2-piridil)sulfonil]propano (+)-(114)⁴⁴ Sobre una disolución de CuCl (10



mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv), NaTBuO (10 mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv), (R)-BINAP (62 mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv), y (E)-2-((2-fenilprop-1-en-1-il)sulfonil)piridina (518 mg, 2.0 mmol) en tolueno (10 ml), se añade PhSiH₃ (1 mL, 8.0 mmol, 4.0 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces se añade una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL), la mezcla se filtra sobre celita con una pequeña capa de MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 4:1) obteniéndose el producto **S-114** como un sólido blanco. Rendimiento: 495 mg (95%); **pf** = 71-72 °C. Análisis por HPLC con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH-*n*-hexano 10/90, 0.6 mL/min, tR: 30.3 min para isómero (*R*) y 33.3 min para el isómero (*S*) 210 nm, 91% ee [α]_D²⁰ = +11 (*c* 1, CHCl₃); [α]_D²⁰_{lit} = +6 (*c* 1, CHCl₃).

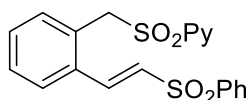
4.3.2 Procedimiento general para la reacción de C–H olefinación

Se añade en un tubo sellado la correspondiente *N*-(2-piridil)sulfona (0.15 mmol), Pd(AcO)₂ (3.4 mg, 10 mol%) y triflato de 1-fluor-2,4,6- trimetilpiridinio (87 mg, 0.3

⁴⁴ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.

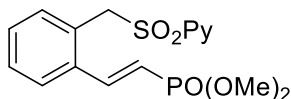
mmol, 2.0 equiv). Se establece atmósfera inerte y después se adicionan 1.5 mL de DCE y el correspondiente alqueno (0.15-0.45 mmol, 1.0-3.0 equiv, especificado para caso). La solución se calienta a 110 °C durante 16 h. Pasado este tiempo, se retira de la fuente de calor y se deja llegar a temperatura ambiente. La disolución se diluye con DCM, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose los correspondientes productos de alquenilación.

(E)-2-{[2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil}piridina (49) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **49** como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg (67%); **pf** = 68-70 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.07 – 7.97 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.97 – 7.85 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.68 – 7.43 (m, 5H, Ar), 7.40 – 7.29 (m, 3H, Ar), 6.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 4.83 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 150.6, 140.3, 139.3, 138.1, 133.4, 133.4, 133.4, 130.8, 129.9, 129.5, 129.3, 127.9, 127.7, 127.5, 127.2, 122.7, 55.0. **FAB⁺**: calculada para C₂₀H₁₈NO₄S₂ (M+H)⁺: 400.0677. Encontrada: 400.0665.

(E)-{2-[2-(Piridin-2-ilsulfonil)metil]estiril}fosfonato de dimetilo (56) Siguiendo el

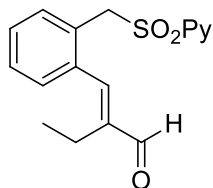


procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (20 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **56** como un aceite incoloro. Rendimiento: 37 mg (65%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 – 8.78 (m, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.86 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.78 (dd, *J*_{H-P} = 22.5, Hz, *J*_{H-H} = 17.4 Hz, 1H, CH olefínico), 7.59 – 7.49 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.39 – 7.22 (m, 3H, Ar), 6.17 (dd, *J*_{H-P} = 18.3 Hz, *J*_{H-H} = 17.4 Hz, 1H, CH olefínico), 4.80 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.81 (d, *J*_{H-P} = 11.1 Hz, 6H, CH₃O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 150.4, 145.6 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz), 138.0, 136.1 (d, *J*_{C-P} = 23.1 Hz), 133.0, 129.9,

Parte experimental

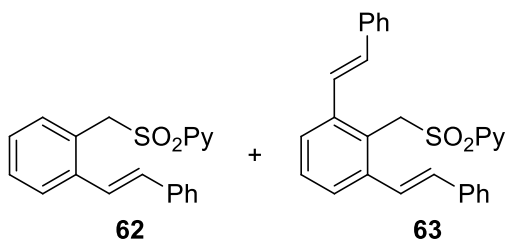
129.4, 127.6, 127.0, 126.2, 122.8, 116.4 (d, $J_{C-P} = 190.7$ Hz). 55.0, 52.7, 52.6. **FAB⁺**: calculada para $C_{16}H_{19}NO_5PS$ ($M+H$)⁺: 368.0716. Encontrada: 368.0728.

(E)-2-{2-[(Piridin-2-ilsulfonil)metil]benciliden}butanal (61) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con etilacroleína (22 μ L, 0.225 mmol, 1.5 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **61** como un aceite incoloro. Rendimiento: 37 mg (65%).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H, H aldehído), 8.84 – 8.76 (m, 1H, H¹ piridina), 7.91 – 7.85 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.65 – 7.52 (m, 2H, H² piridina y CH olefínico), 7.46 – 7.35 (m, 1H, Ar), 7.35 – 7.28 (m, 3H, Ar), 4.71 (s, 2H, CH₂ bencilico), 2.23 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂ etilo), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃ etilo). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 195.1, 156.6, 150.3, 147.3, 146.8, 138.1, 136.3, 132.5, 129.1, 129.0, 129.0, 127.7, 125.7, 123.0, 55.5, 18.3, 13.1. **IE⁺**: calculada para $C_{20}H_{18}NO_3S$ (M)⁺: 315.0929. Encontrada: 315.0936.

(E)-2-[(2-Estirilbencil)sulfonil]piridina (62) y **2-{[2,6-di((E)-estiril)bencil]sulfonil}piridina (63)**



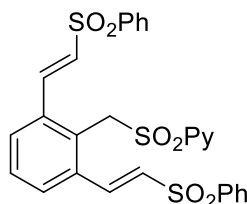
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con estireno (34 μ L, 0.30 mmol, 2 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 15:1) el compuesto **62** (32%) seguido del compuesto **63** (30%).

Datos del compuesto 62: aceite incoloro. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.63 (dt, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.88 – 7.72 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.57 – 7.45 (m, 3H, H² piridina, CH olefínico y Ar), 7.43 – 7.14 (m, 8H, Ar), 6.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.83 (s, 2H, CH₂ bencilico). **IE⁺**: calculada para $C_{20}H_{17}NO_2S$ (M)⁺: 335.0980. Encontrada: 335.0987.

Datos del compuesto 63: aceite incoloro. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.79 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H³ piridina), 7.61 (s, 1H, Ar), 7.58 – 7.50 (m, 7H, H² piridina, CH olefínicos y Ar), 7.44 –

7.33 (m, 5H, Ar), 7.34 – 7.26 (m, 3H, Ar), 6.84 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H, CH olefínicos), 5.06 (s, 2H, CH₂ bencílico). **IE**⁺: calculada para C₂₈H₂₃NO₂S (M)⁺: 437.1449. Encontrada: 437.1447.

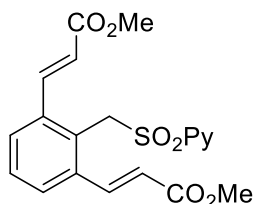
2-[[2,6-bis((E)-2-(Fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil]piridina (50) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (50 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y 1-fluoro-triflato de 2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **50** como un sólido blanco. Rendimiento: 73 mg (86%); **pf** = 107-112 °C. **¹H RMN (300**

MHz, CDCl₃) δ 8.93 – 8.87 (m, 1H, H¹ piridina), 8.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H, CH olefínico), 8.08 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 8.04 – 7.94 (m, 5H, H³ piridina y Ar), 7.68 – 7.48 (m, 9H, H² piridina y Ar), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 6.83 (dd, $J = 15.1, 0.9$ Hz, 2H, CH olefínico), 5.02 (s, 2H, CH₂ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.0, 150.8, 140.0, 139.5(2C), 138.4, 135.7, 133.5, 131.61, 129.8, 129.3, 128.0, 128.0, 126.4, 122.3, 51.2. **ESI**⁺: calculada para C₂₈H₂₄NO₆S₃ (M+H)⁺: 566.0760. Encontrada: 566.0785.

3,3'-[2-[(Piridin-2-ilsulfonil)metil]-1,3-fenilen](2E,2'E)-diacrilato de dimetilo (53)

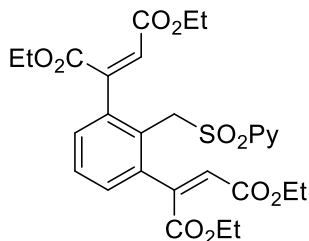


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (41 μL, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **53** como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg (66%); **pf** = 155-161 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H, H¹ piridina), 7.95 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H, CH olefínico), 7.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.62 – 7.40 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.36 – 7.29 (m, 1H, Ar), 6.17 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H, CH olefínico), 4.92 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.74 (s, 6H, CH₃O). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.4, 156.4, 150.5, 141.5, 138.2, 137.2, 129.6, 128.8, 127.7, 125.6, 122.9, 122.0, 51.8, 51.7. **ESI**⁺: calculada para C₂₀H₂₀NO₆S (M+H)⁺: 402.1005. Encontrada: 402.1011.

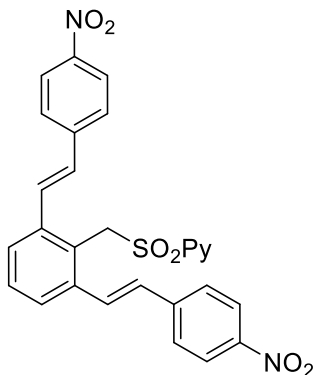
Parte experimental

2,2'-{2-[(Piridin-2-ilsulfonil)metil]-1,3-fenilen}dimaleato de tetraetilo (**58**)



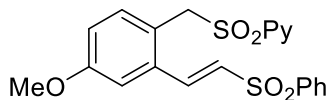
el procedimiento general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con fumarato de dietilo (61 μ L, 0.38 mmol, 2.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **58** como un sólido blanco. Rendimiento: 71 mg (81%); **pf** = 89-91 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (ddd, J = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.99 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.89 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.50 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H, H² piridina), 7.44 – 7.34 (m, 3H, Ar), 6.24 (s, 2H, CH olefínico), 5.25 (s, 2H, CH₂ bencílico), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂O), 4.21 (c, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂O) 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃CH₂O), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃CH₂O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 164.4, 158.5, 150.0, 144.9, 138.4, 137.9, 130.4, 128.9, 127.3, 127.2, 124.8, 121.8, 61.8, 61.0, 54.0, 14.0, 13.7. **ESI**⁺: calculada para C₂₈H₃₂NO₁₀S (M+H)⁺: 574.1741. Encontrada: 574.1757.

2-{[2,6-bis((E)-4-Nitrostiril)bencil]sulfonil}piridina (**64**)



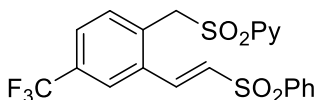
general, la reacción del compuesto **48** (35 mg, 0.15 mmol) con 4-nitroestireno (58 μ L, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (131 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt, 1:1) el compuesto **64** como un sólido amarillo. Rendimiento: 42 mg (53%); **pf** > 250 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 4H, Ar, sistema AB), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.92 – 7.78 (m, 9H, H⁴ y H³ piridina y Ar), 7.59 – 7.44 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.22 (d, J = 15.9 Hz, 2H, CH olefínico), 5.44 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ 156.8, 151.0, 146.9, 144.5, 139.3, 139.0, 131.4, 129.6, 129.4, 128.7, 128.1, 127.0, 125.7, 124.5, 123.4, 52.0. **MALDI**⁺: calculada para C₂₈H₂₁N₃NaO₆S (M+Na)⁺: 550.1043. Encontrada: 550.1043.

(E)-2-[[4-Metoxi-2-(2-(fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil]piridina (76)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **67** (40 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **76** como un sólido blanco. Rendimiento: 41 mg (64%); **pf** = 176-179 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.02 – 7.94 (m, 3H, H⁴ piridina y CH olefínico), 7.92 – 7.83 (m, 2H, H³ piridina y Ar) 7.59 – 7.42 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 6.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.77 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 4.76 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.78 (s, 3H, CH₃O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 156.6, 150.5, 140.3, 139.4, 138.1, 134.6, 134.5, 133.5, 130.0, 129.3, 127.9, 127.6, 122.8, 119.1, 116.9, 112.4, 55.4, 54.5. ESI⁺: calculada para C₂₁H₂₀NO₅S₂ (M+H)⁺: 430.0777. Encontrada: 430.0774.

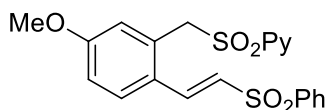
(E)-2-[[2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)-4-(trifluorometil)bencil]sulfonil]piridina (77)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **68** (45 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **77** como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg (73%); **pf** = 198-200 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.09 – 7.90 (m, 5H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.74 – 7.50 (m, 7H, H² piridina y Ar), 6.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 4.89 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 150.6, 139.8, 138.4, 137.8, 134.4, 134.0, 133.8, 132.0, 131.9 (c, *J*_{C-F} = 33.5 Hz), 130.9, 129.5, 128.1, 128.0, 127.1 (c, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 124.4 (c *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 123.50 (c, *J*_{C-F} = 238.7 Hz), 122.6, 54.6. IE⁺: calculada para C₂₁H₁₆NF₃O₄S₂ (M)⁺: 467.0473. Encontrada: 467.0493.

Parte experimental

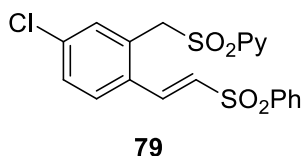
(E)-2-[[5-Metoxi-2-(2-(fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil]piridina (78) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **69** (40 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **78** como un sólido blanco. Rendimiento: 25 mg (58%); **pf** = 99-102 °C.

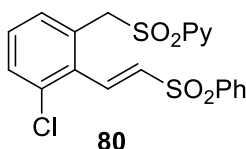
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.03 – 7.84 (m, 5H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.65 – 7.51 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.47 – 7.41 (m, 1H, Ar), 6.89 – 6.84 (m, 2H, Ar), 6.66 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 4.81 (s, 2H, CH₂ bencilico), 3.77 (s, 3H, CH₃O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 156.4, 150.6, 140.7, 138.9, 138.2, 133.2, 129.2, 129.1, 129.0, 127.7(2C), 126.9, 125.5, 122.8, 117.9, 116.0, 55.5, 55.1. **FAB**⁺: calculada para C₂₁H₂₀NO₅S₂ (M+H)⁺: 430.0783. Encontrada: 430.0785.

(E)-2-[[5-Cloro-2-(2-(fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil]piridina (79) y **(E)-2-[[3-Cloro-2-(2-(fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil]piridina (80)** Siguiendo el



79

+



80

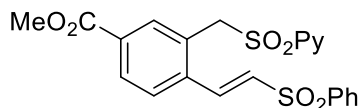
procedimiento general, la reacción del compuesto **70** (40 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **79** (77%) seguido del compuesto **80** (10%).

Datos del compuesto 79: sólido blanco; **pf** = 154-158 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.03 – 7.90 (m, 5H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.66 – 7.50 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.34 (s, 1H, Ar), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar), 6.78 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 4.79 (s, 2H, CH₂ bencilico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 150.6, 140.1, 138.3, 138.1, 136.8, 133.6, 133.2, 131.9, 130.4, 129.8, 129.4, 128.9, 128.7, 127.9, 127.9, 122.7, 54.5. **ESI**⁺: calculada para C₂₀H₁₇NO₄ClS₂ (M+H)⁺: 434.0282. Encontrada: 434.0268.

Datos del compuesto 80: sólido blanco; **pf** = 143-145 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.99 – 7.84 (m, 4H, H⁴ y H³ piridina y Ar), 7.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.62 – 7.47 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.41 – 7.20 (m, 3H,

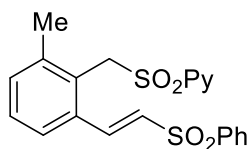
Ar), 7.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.62 (s, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8, 150.5, 139.9, 138.4, 137.8, 135.9, 134.4, 133.8, 133.6, 131.2, 130.5, 129.9, 129.4, 127.9, 127.8, 127.1, 122.8, 55.3. ESI⁺: calculada para C₂₀H₁₇NO₄ClS₂ (M+H)⁺: 434.0282. Encontrada: 434.0271.

(E)-4-[2-(Fenilsulfonil)vinil]-3-[(piridin-2-ilsulfonil)metil]benzoato de metilo (81)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **71** (40 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **81** como un sólido blanco. Rendimiento: 31 mg (45%); **pf** = 119-123 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (dt, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H, H¹ piridina), 8.16 – 7.83 (m, 7H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.72 – 7.48 (m, 5H, H² piridina y Ar), 6.88 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.86 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.89 (s, 3H, CH₃O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 156.4, 150.6, 139.9, 138.2(2C), 137.6, 134.4, 133.7, 132.0, 132.0, 130.3, 129.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 122.7, 54.8, 52.4. ESI⁺: calculada para C₂₂H₂₀NO₆S₂ (M+H)⁺: 458.0726. Encontrada: 458.0707.

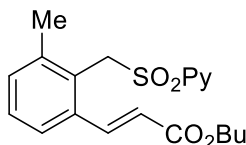
(E)-2-{[2-Metil-6-(2-(fenilsulfonil)vinil)bencil]sulfonil}piridina (82)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **72** (37 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (50 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **82** como un sólido blanco. Rendimiento: 38 mg (62%); **pf** = 115-119 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 8.09 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH olefínico), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H⁴ y H³ piridina), 8.01 – 7.91 (m, 3H, Ar), 7.65 – 7.47 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.40 – 7.20 (m, 3H, Ar), 6.75 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.93 (s, 2H, CH₂ bencílico), 2.53 (s, 3H, CH₃Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 150.6, 140.9, 140.7, 140.4, 138.3, 134.2, 133.3(2C), 129.6, 129.2(3C), 127.9, 127.8, 125.7, 125.4, 122.4, 52.0, 20.7. ESI⁺: calculada para C₂₁H₂₀NO₄S₂ (M+H)⁺: 414.0828. Encontrada: 414.0834.

Parte experimental

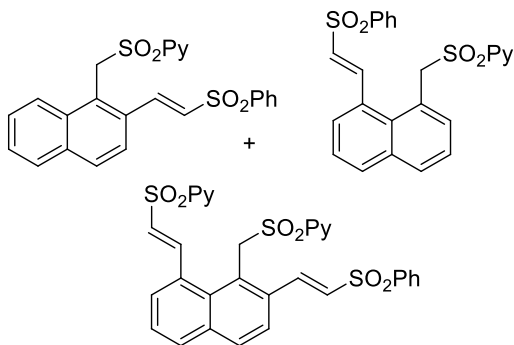
(E)-3-{3-Metil-2-[(piridin-2-ilsulfonil)metil]fenil}acrilato de butilo (83) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **72** (37 mg, 0.15 mmol) con acrilato de



butilo (64 μ L, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **83**

como un sólido amarillento. Rendimiento: 34 mg (61%); **pf** = 89-91 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.01 – 7.84 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.55 (ddd, J = 6.7, 4.7, 1.7 Hz, 1H, H² piridina), 7.42 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.36 – 7.25 (m, 1H, Ar), 6.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH olefínico), 4.93 (s, 2H, CH₂ bencílico), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 2.57 (s, 3H, CH₃Ar), 1.84 – 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.57 – 1.39 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 157.1, 150.5, 141.9, 140.5, 138.1, 136.1, 132.5, 129.1, 127.5, 125.4, 125.1, 122.8, 121.0, 64.4, 52.4, 30.7, 20.8, 19.1, 13.7. **FAB**⁺: calculada para C₂₀H₂₄NO₄S (M+H)⁺: 374.1426. Encontrada: 374.1426.

(E)-2-[(2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)naftalen-1-il)metil]sulfonil}piridina (84) **(E)-2-[(8-(2-(fenilsulfonil)vinil)naftalen-1-il)metil]sulfonil}piridina (85)** y **2-[(2,8-bis((E)-2-(fenilsulfonil)vinil)naftalen-1-il)metil]sulfonil}piridina (86)** Siguiendo



el procedimiento general, la reacción del compuesto **73** (43 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (38 mg, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-

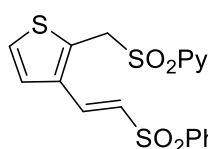
AcOEt 3:1) la mezcla de compuestos **84** y **85** (51%) seguida del compuesto **86** (13%).

Datos compuestos 84 y 85: aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CH olefina A), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina B), 8.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina A), 8.31 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH olefina B), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H⁴ piridina B), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina A), 8.07 – 7.79 (m, 9H, H³ piridina A y B y Ar), 7.68 – 7.49 (m, 10H, H² piridina A y B y Ar), 7.49 – 7.37 (m, 2H, Ar), 7.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar), 6.92 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH olefina B), 6.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CH

olefina A), 5.40 (s, 2H, CH₂ olefina B), 5.14 (s, 2H, CH olefina A). **FAB⁺**: calculada para C₂₄H₂₀NO₄S (M+H)⁺: 450.0828. Encontrada: 450.0830.

Datos compuesto 86: sólido blanco. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.89 (s, 1H, H¹ piridina), 8.86 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH olefina), 8.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefina), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.70 – 7.51 (m, 9H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH olefina), 6.64 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH olefina), 5.48 (s, 2H, CH₂ bencílico). **FAB⁺**: calculada para C₂₀H₂₄NO₄S (M+H)⁺: 616.0917. Encontrada: 616.0913.

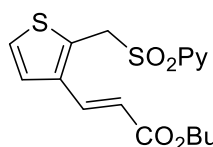
(E)-2-[(3-[2-(Fenilsulfonyl)vinil]tiofen-2-il)metil]sulfonil]piridina (87) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **74** (36 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt

2:1) el compuesto **87** como un aceite amarillo. Rendimiento: 30 mg (49%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.85 (s, 1H, H¹ piridina), 8.10 – 7.81 (m, 4H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.65 – 7.47 (m, 5H, H² piridina y Ar), 7.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-S Ar, sistema AB), 7.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, Ar, sistema AB), 6.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 5.00 (s, 2H, CH₂ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 155.7, 150.7, 140.6, 138.2, 135.2, 133.4, 133.1, 131.3, 129.3, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 125.4, 122.8, 50.7. **ESI⁺**: calculada para C₁₈H₁₆NO₄S₃ (M+H)⁺: 406.0242. Encontrada: 406.0241.

(E)-3-[2-[(Piridin-2-ilsulfonyl)metil]tiofen-3-il]acrilato de butilo (88) Siguiendo el



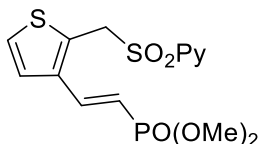
procedimiento general, la reacción del compuesto **74** (36 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (24 μL, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1)

el compuesto **88** como un sólido marrón. Rendimiento: 48 mg (87%); **pf** = 66-69 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.93 – 7.80 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.57 – 7.44 (m, 2H, H² piridina), 7.25 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-S Ar, sistema AB), 7.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, Ar, sistema AB), 6.13 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H CH olefínico), 4.96 (s, 2H, CH₂ bencílico), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 1.79 – 1.60 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.50 – 1.34 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.7, 155.5, 150.4, 138.0, 137.4, 134.6, 129.3, 127.6, 127.6, 125.2,

Parte experimental

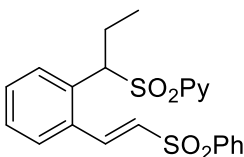
123.0, 119.6, 64.4, 50.9, 30.7, 19.1, 13.7. **FAB⁺**: calculada para C₁₇H₂₀NO₄S₂ (M+H)⁺: 366.0834. Encontrada: 366.0821.

(*E*)-{2-[2-((Piridin-2-ilsulfonil)metil)tiofen-3-il]vinil}fosfonato de dimetilo (**89**)



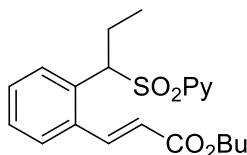
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **74** (36 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (20 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **89** como un sólido amarillento. Rendimiento: 42 mg (75%); **pf** = 147-150 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.91 – 7.83 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.58 – 7.51 (m, 1H, H² piridina), 7.38 (dd, J_{H-P} = 22.2 Hz, J_{H-H} = 17.3 Hz, 1H, CH olefínico), 7.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H, CH-S Ar, sistema AB), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar, sistema AB), 5.99 (t, J = 17.6 Hz, 1H, CH olefínico), 4.97 (s, 2H, CH₂ bencílico), 3.78 (d, J_{H-P} = 11.1 Hz, 6H, CH₃O). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 155.9, 150.5, 139.4 (d, J_{C-P} = 7.1 Hz), 138.1, 138.1 (d, J_{C-P} = 24.5 Hz), 128.8, 127.7, 127.6, 125.2, 122.9, 114.2 (d, J_{C-P} = 192.5 Hz). 52.6, 52.5, 50.7. **ESI⁺**: calculada para C₁₄H₁₇NO₅PS₂ (M+H)⁺: 374.0280. Encontrada: 374.0293.

(*E*)-2-{[1-(2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)fenil)propil]sulfonil}piridina (**93**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **93** como un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg (87%); **pf** = 141-145 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.03 – 7.90 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.81 – 7.72 (m, 2H, Ar), 7.68 – 7.61 (m, 1H, H² piridina), 7.62 – 7.48 (m, 3H, Ar), 7.44 – 7.35 (m, 2H, Ar), 7.30 – 7.21 (m, 2H, Ar), 6.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 5.09 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 2.48 – 2.30 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.30 – 2.06 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.3, 150.4, 140.3, 139.5, 137.8, 134.3, 133.5, 131.3, 130.9, 130.8, 129.3, 129.0, 127.8, 127.5, 127.3, 122.9, 62.9, 21.9, 11.2. **ESI⁺**: calculada para C₂₂H₂₂NO₄S₂ (M+H)⁺: 428.0984. Encontrada: 428.0980.

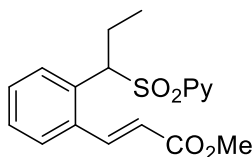
(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}acrilato de butilo (94)



procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (24 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt

4:1) el compuesto **94** como un aceite incoloro. Rendimiento: 41 mg (70%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.86 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH olefínico), 7.77 – 7.65 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.44 – 7.38 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.38 – 7.19 (m, 3H, Ar), 6.04 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH olefínico), 5.08 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 2.60 – 2.42 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.35 – 2.16 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.79 – 1.64 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.56 – 1.34 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃ butilo), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃ etilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 156.3, 150.2, 141.1, 137.6, 136.4, 131.0, 130.0, 128.9, 127.2, 123.3, 122.1, 64.6, 30.8, 21.7, 19.2, 13.8, 11.2. ESI⁺: calculada para C₂₁H₂₆NO₄S (M+H)⁺: 388.11577 Encontrada: 388.1585.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}acrilato de metilo (95)

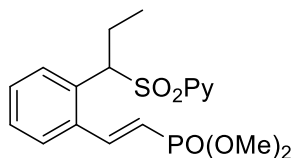


procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (15 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt

3:1) el compuesto **95** como un sólido blanco. Rendimiento: 37 mg (71%); mp = 129-131 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.87 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.77 – 7.62 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y Ar), 7.45 – 7.35 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.35 – 7.22 (m, 2H, Ar), 6.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.07 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.61 – 2.41 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.32 – 2.10 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃ etilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 156.2, 150.2, 141.3, 137.6, 136.2, 131.0, 130.1, 129.0, 128.9, 127.2, 127.1, 123.3, 121.6, 63.3, 51.8, 21.6, 11.2. ESI⁺: calculada para C₁₈H₂₀NO₄S (M+H)⁺: 346.11108. Encontrada: 346.1114.

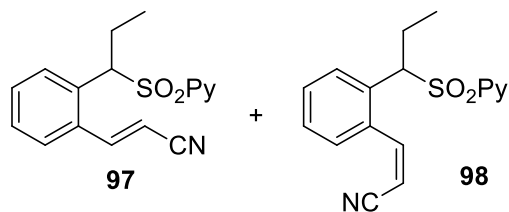
Parte experimental

(*E*)-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]estiril}fosfonato de dimetilo (**96**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (20 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **96** como un sólido amarillento. Rendimiento: 42 mg (71%); **pf** = 147-151 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.83 – 7.73 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.73 – 7.60 (m, 1H, H² piridina), 7.50 – 7.25 (m, 4H, Ar), 5.99 (dd, J_{H-P} = 18.8 Hz, J_{H-H} = 17.3 Hz, 1H, CH olefínico), 5.10 (dd, J = 11.1, 4.0 Hz, 1H, CH bencílico), 3.83 (d J_{H-P} = 11.0 Hz, 3H, CH₃O), 3.82 (d J_{H-P} = 11.0 Hz, 3H, CH₃O), 2.48 – 2.31 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.31 – 2.12 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 150.3, 146.0 (d, J_{C-P} = 6.8 Hz), 137.7, 137.1 (d, J_{C-P} = 22.9 Hz), 130.3, 130.1, 128.9, 127.2, 127.1, 123.1, 117.4 (d, J_{C-P} = 190.1 Hz), 52.7, 52.6, 52.5, 22.0, 11.1. ESI⁺: calculada para C₁₈H₂₃NO₅PS (M+H)⁺: 396.1029 Encontrada: 396.1039.

(*E*)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}acrilonitrilo (**97**) y (*Z*)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}acrilonitrilo (**98**)



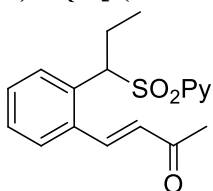
Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con acrilonitrilo (11 μ L, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **97** (45%) seguido del compuesto **98** (38%).

Datos del compuesto 97: sólido blanco; **pf** = 130-132 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 – 8.75 (m, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.76 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.76 – 7.61 (m, 1H, H² piridina), 7.56 – 7.42 (m, 2H, Ar), 7.40 – 7.28 (m, 2H, Ar), 5.65 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH olefínico), 5.03 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H, CH bencílico), 2.43 – 2.29 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.29 – 2.09 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃ etilo). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 150.3, 147.7, 138.0,

137.9, 135.4, 131.0, 130.5, 129.2, 127.4, 126.5, 123.1, 117.6, 99.9, 62.6, 22.0, 11.2. **FAB⁺**: calculada para C₁₇H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 313.1011. Encontrada: 313.1012.

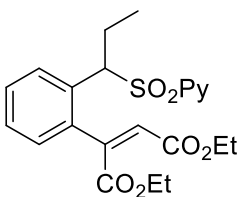
Datos del compuesto 98: sólido blanco; **pf** = 119-122 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.84 – 7.73 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.73 – 7.63 (m, 1H, H² piridina), 7.63 – 7.30 (m, 5H, CH olefínico y Ar), 5.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.85 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H, CH bencílico), 2.49 – 2.32 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.30 – 2.10 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃ etilo). **¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃)** δ 156.2, 150.3, 148.0, 137.9, 135.3, 130.6, 130.5, 129.1, 128.7, 128.6, 127.5, 123.4, 116.1, 100.1, 63.6, 21.9, 11.1. **FAB⁺**: calculada para C₁₇H₁₇N₂O₂S (M+H)⁺: 313.1011. Encontrada: 313.1008.

(E)-4-{2-[-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}but-3-en-2-ona (99) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con but-3-en-2-ona (18 µL, 0.3 mmol, 2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%), y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 8:1) el compuesto **99** como un aceite amarillo. Rendimiento: 27 mg (54%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.90 – 7.63 (m, 4H, H⁴ y H³ piridina, CH olefínico y Ar), 7.49 – 7.36 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.35 – 7.27 (m, 1H, Ar), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH olefínico), 5.11 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H, CH bencílico), 2.56 – 2.35 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.43 (s, 3H, CH₃ cetona), 2.34 – 2.19 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃ etilo). **ESI⁺**: calculada para C₁₈H₂₀NO₃S (M+H)⁺: 330.1158 Encontrada: 330.1164.

2-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}maleato de dietilo (100) Siguiendo el

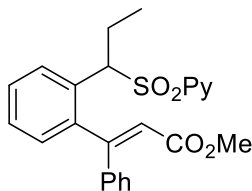


procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con fumarato de dietilo (27 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **100** como un sólido blanco. Rendimiento: 48 mg (73%); **pf** = 67-68 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.74 – 8.71 (m, 1H, H¹ piridina), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.88 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H³ piridina), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.55 – 7.46 (m, 1H, Ar), 7.48 – 7.39 (m, 1H, H² piridina), 7.37 – 7.31 (m, 2H, Ar), 6.04 (s, 1H, CH olefínico), 5.15 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H, CH bencílico),

Parte experimental

4.27 (c, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂O), 2.27 – 2.06 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃ etilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 164.6, 157.1, 150.3, 146.0, 137.8, 137.7, 129.6, 129.5, 128.9, 128.9, 128.7, 127.2, 125.4, 123.5, 64.4, 61.8, 61.0, 23.9, 14.2, 13.8, 10.9. ESI⁺: calculada para C₂₂H₂₆NO₆S (M+H)⁺: 432.1475. Encontrada: 432.1479.

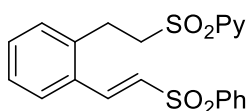
(E)-3-Fenil-3-{2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propil]fenil}acrilato de metilo (101) Siguiendo



el procedimiento general, la reacción del compuesto **92** (39 mg, 0.15 mmol) con cinamato de metilo (37 mg, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el compuesto **101** como un sólido

amarillo. Rendimiento: 39 mg (62 %); **pf** = 83-85 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, $J = 4.6, 0.7$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.79 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.70 – 7.64 (m, 2H, H³ piridina y Ar), 7.51 (ddd, $J = 7.7, 4.6, 1.1$ Hz, 1H, H² piridina), 7.44 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, Ar), 7.39 – 7.13 (m, 7H, Ar), 5.40 (s, 1H, CH olefínico), 4.73 (dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.64 (s, 3H, CH₃O), 2.17 – 1.82 (m, 2H, CH₂ etilo), 0.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃ etilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 156.7, 155.2, 150.5, 144.4, 138.3, 137.6, 130.3, 130.3, 129.4(3C), 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 127.3, 123.5, 121.2, 64.3, 51.3, 22.2, 10.4. ESI⁺: calculada para C₂₄H₂₄NO₄S (M+H)⁺: 422.1420. Encontrada: 422.1419.

(E)-2-{[2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)fenetil]sulfonil}piridina (108) Siguiendo el

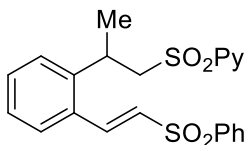


procedimiento general, la reacción del compuesto **107** (37 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), acetato de paladio (3.4 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.30 mmol, 2.0

equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **108** como un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (41%); **pf** = 135-138 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H¹ piridina), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H⁴ piridina), 8.06 – 7.92 (m, 3H, H³ piridina y Ar), 7.86 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.67 – 7.51 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.45 – 7.29 (m, 2H, Ar), 7.28 – 7.14 (m, 2H, Ar), 6.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH olefínico), 3.67 – 3.58 (m, 2H, CH₂SO₂), 3.24 – 3.15 (m, 2H, CH₂ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 150.7, 140.5, 138.8,

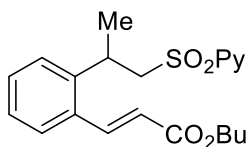
138.3, 137.5, 133.5, 131.3(2C), 130.5, 130.2, 129.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 121.7, 52.5, 26.9. **ESI**⁺: calculada para C₂₁H₂₀NO₄S₂ (M+H)⁺: 414.0828. Encontrada: 414.0824.

(E)-2-[[2-(2-(Fenilsulfonil)vinil)fenil]propil]sulfonil]piridina (115) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (39 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (28 mg, 0.165 mmol, 1.1 equiv), acetato de paladio (3.4 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica



(*n*-hexano-AcOEt 3:1) el producto **115** como un sólido amarillento. Rendimiento: 47 mg (74%); **pf** = 106-108 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.06 – 7.97 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina) 8.02 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 7.87 – 7.76 (m, 2H, Ar), 7.67 – 7.52 (m, 3H, Ar), 7.46 (ddd, *J* = 6.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H² piridina), 7.32 – 7.21 (m, 2H, Ar), 7.21 – 7.07 (m, 2H, Ar), 6.70 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 3.88 (dd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H, CH bencílico), 3.81 – 3.71 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.60 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.2, 150.2, 143.2, 140.5, 139.7, 138.1, 133.4, 131.0, 130.7, 130.1, 129.4, 127.8, 127.4, 127.2, 127.2, 127.0, 121.9, 58.3, 30.3, 22.3. **ESI**⁺: calculada para C₂₂H₂₂NO₄S₂ (M+H)⁺: 428.0984. Encontrada: 428.0985.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (116) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (39 mg, 0.15 mmol) con acrilato de

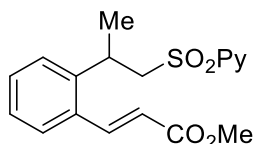


butilo (26 µL, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **116** como un aceite amarillo. Rendimiento: 39 mg (67%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.89 – 7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.47 – 7.33 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.23 – 7.06 (m, 3H, Ar), 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.89 (dd, *J* = 13.9, 6.4 Hz, 1H, CH bencílico), 3.87 – 3.73 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.58 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.82 – 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.54 – 1.33 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.5, 157.1 150.1, 142.4, 141.4, 137.9, 132.9, 130.0, 127.1, 127.0, 127.0, 126.6, 121.9, 121.4,

Parte experimental

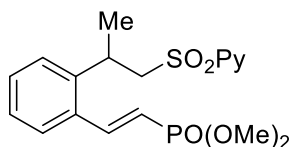
64.5, 58.1, 30.7, 30.2, 22.2, 19.1, 13.7. **ESI**⁺: calculada para C₂₁H₂₆NO₄S (M+H)⁺: 388.1577. Encontrada: 388.1572.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de metilo (117) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (39 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (16 µL, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica



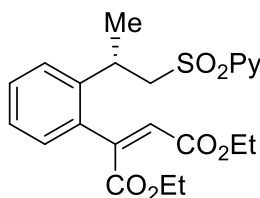
(ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **117** como un sólido amarillento. Rendimiento: 36 mg (69%); **pf** = 136-138 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.99 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.88 – 7.71 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.46 – 7.33 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.22 – 7.05 (m, 3H, Ar), 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 3.90 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H, CH bencílico), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.86 – 3.75 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.58 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.8, 157.3, 150.1, 142.4, 141.7, 137.9, 132.8, 130.0, 127.1, 127.0, 127.0, 126.6, 121.9, 120.9, 58.1, 51.7, 30.2, 22.3. **ESI**⁺: calculada para C₁₈H₂₀NO₄S (M+H)⁺: 346.1120. Encontrada: 346.1122.

(E)-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]estiril}fosfonato de dimetilo (118) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (36 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (20 µL, 0.165 mmol, 1.1 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna



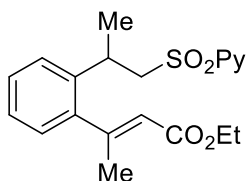
cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **118** como un sólido blanco. Rendimiento: 41 mg (70%); **pf** = 106-108 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 – 7.73 (m, 3H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínico), 7.49 – 7.31 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.22 – 7.04 (m, 3H, Ar), 6.08 (dd, *J*_{H-P} = 18.6 Hz, *J*_{H-H} = 17.6 Hz, 1H, CH olefínico), 3.95 – 3.85 (m, 2H, CH bencílico y H de CH₂ diastereotópico), 8.82 (d *J*_{H-P} = 11.1 Hz, 6H), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃O). **¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃)** δ 157.2, 150.0, 146.2 (d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz), 141.8, 137.9, 133.4 (d, *J*_{C-P} = 22.6 Hz), 130.0, 127.0, 127.0, 126.8, (d, *J* = 1.4 Hz), 126.5 (d, *J*_{C-P} = 1.1 Hz), 121.7, 116.2 (d, *J*_{C-P} = 190.4 Hz), 58.1, 52.5 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 29.9, 22.2. **ESI**⁺: calculada para C₁₈H₂₃NO₅PS (M+H)⁺: 396.1046. Encontrada: 396.1047.

(S)-2-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}maleato de dietilo (121)



procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (39 mg, 0.15 mmol, 91% *ee*) con fumarato de dietilo (30 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **121** como un aceite incoloro. Rendimiento: 52 mg (81%). [α]_D²⁰: +12 (*c* = 0.89, CHCl₃), 91% *ee*. **HPLC**: Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 80-20, flujo 0.5 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 30.7 min (*S*)-**121** y 39.7 min (*R*)-**121**. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H, H² piridina), 7.23 – 7.04 (m, 4H, Ar), 6.02 (s, 1H, CH olefínico), 4.33 – 4.15 (m, 4H, CH₂O), 3.85 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H, CH bencílico), 3.82 – 3.72 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.63 (dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂O). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.0, 164.4, 157.3, 149.9, 146.7, 141.4, 137.9, 134.0, 129.2, 128.9, 127.0, 126.5, 126.3, 124.4, 121.8, 61.6, 60.9, 57.9, 30.6, 22.6, 14.0, 13.7. **ESI⁺**: calculada para C₂₂H₂₆NO₆S (M+H)⁺: 432.1475. Encontrada: 432.1489.

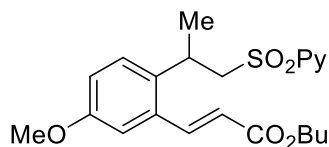
(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}but-2-enoato de butilo (122)



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **114** (39 mg, 0.15 mmol) con crotonato de dietilo (28 μ L, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el compuesto **122** como un aceite incoloro. Rendimiento: 29 mg (51%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 – 7.74 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.53 – 7.39 (m, 1H, H² piridina), 7.18 – 7.03 (m, 3H, Ar), 7.02 – 6.87 (m, 1H, Ar), 5.64 (s, 1H, CH olefínico), 4.19 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 3.83 (dd, *J* = 14.0, 5.5 Hz, 1H, CH bencílico), 3.63 – 3.41 (m, 2H, CH₂SO₂), 2.36 (s, 3H, CH₃ crotonato), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.0, 157.4, 156.9, 150.1, 142.9, 139.7, 137.9, 128.0, 127.4, 127.1, 126.5, 126.2, 121.9, 120.0, 59.8, 58.2, 30.6, 22.9, 21.4, 14.2. **ESI⁺**: calculada para C₂₀H₂₄NO₄S (M+H)⁺: 374.1420. Encontrada: 374.1430.

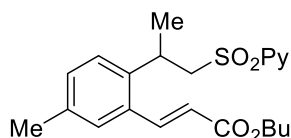
Parte experimental

(*E*)-3-{5-Metoxi-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (**131**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **123** (44 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **131** como un aceite incoloro. Rendimiento: 43 mg (69%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.95 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.88 – 7.75 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.47 – 7.40 (m, 1H, H² piridina), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.87 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H, CH bencílico), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.82 – 3.69 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.57 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.80 – 1.64 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.53 – 1.35 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 158.1, 157.4, 150.1, 141.5, 137.9, 134.8, 134.0, 127.9, 126.9, 121.9, 121.4, 116.2, 111.6, 64.5, 58.4, 55.3, 30.8, 29.7, 22.4, 19.2, 13.7. ESI⁺: calculada para C₂₂H₂₈NO₅S (M+H)⁺: 418.1684. Encontrada: 418.1682.

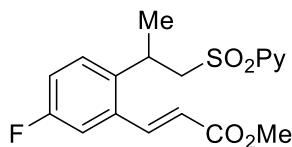
(*E*)-3-{5-Metil-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (**132**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **124** (41 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el compuesto **132** como un aceite amarillo. Rendimiento: 43 mg (71 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 – 8.51 (m, 1H, H¹ piridina), 7.95 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.84 – 7.75 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.51 – 7.39 (m, 1H, H² piridina), 7.20 (s, 1H, Ar), 7.00 (s, 2H, Ar), 6.23 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.87 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H, CH bencílico), 3.76 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.58 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.25 (s, 3H, CH₃Ar), 1.82 – 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.53 – 1.38 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 157.3, 150.1, 141.6, 139.6, 137.8, 136.5, 132.7, 130.8, 127.6, 126.9, 126.5, 121.9, 121.0, 64.4, 58.3, 30.7, 29.9,

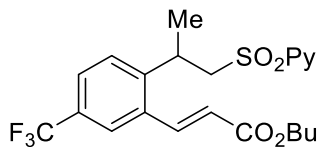
22.2, 20.8, 19.2, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402.1733. Encontrada: 432.1747.

(E)-3-{5-Fluoro-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (133)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **125** (42 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (20 μL , 0.225 mmol, 1.5 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano- AcOEt 4:1) el compuesto **133** como un aceite incoloro. Rendimiento: 37 mg (68%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H^1 piridina), 7.95 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.87 – 7.76 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.52 – 7.39 (m, 1H, H^2 piridina), 7.14 – 7.00 (m, 2H, Ar), 6.87 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H, Ar), 6.22 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 3.89 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H, CH bencílico), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 3.84 – 3.72 (m, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.58 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3 bencílico). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 161.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 246.6 Hz), 157.3, 150.1, 140.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.2 Hz), 138.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.2 Hz), 138.0, 134.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.5 Hz), 128.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.2 Hz), 127.1, 122.0, 121.8, 116.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.5 Hz), 113.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.1 Hz), 58.1, 51.8, 29.8, 22.4. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.1029. Encontrada: 364.1013.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]-5-(trifluorometil)fenil}-acrilato de butilo (134)

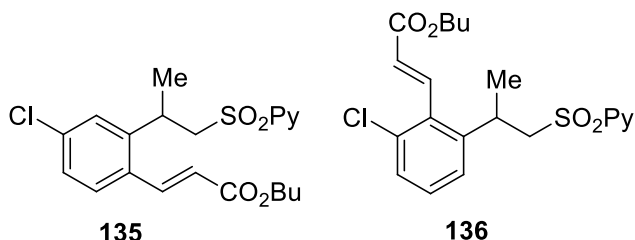


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **126** (49 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (33 μL , 0.225 mmol, 1.5 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano- AcOEt 8:1) el compuesto **134** como un aceite amarillo. Rendimiento: 35 mg (52%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H^1 piridina), 8.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.84 – 7.68 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.59 (s, 1H, Ar), 7.48 – 7.32 (m, 2H, H^2 piridina y Ar), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2O), 3.97 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H, CH bencílico), 3.92 – 3.82 (m, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.61 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 1.78 – 1.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.52 – 1.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3 bencílico), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 butilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.0,

Parte experimental

157.2, 150.1, 145.9, 140.2, 138.0, 134.0, 129.4 (c, $J_{C-F} = 32.8$ Hz), 127.5, 127.2, 126.1 (c, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 124.1 (c, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 123.6 (c, $J_{C-F} = 272.3$ Hz), 123.3, 121.8, 64.8, 57.7, 30.7, 30.5, 22.2, 19.2, 13.7. **ESI**⁺: calculada para C₂₂H₂₅F₃NO₄S (M+H)⁺: 456.1450. Encontrada: 456.1435.

(*E*)-3-{4-Cloro-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (**135**) y (*E*)-3-{2-cloro-6-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (**136**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **127** (44 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-

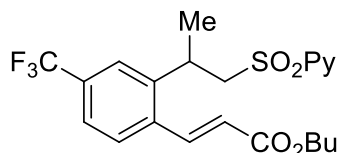
fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **135** (49%), seguido del compuesto **136** (18%).

Datos del compuesto 135: aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.94 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.84 – 7.69 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.47 – 7.39 (m, 1H, H² piridina), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 7.02 (s, 1H, Ar), 6.23 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂O), 3.93 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.80 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.55 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.70 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂CH₂O), 1.52 – 1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ bencílico), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 157.2, 150.1, 143.9, 140.3, 137.8, 135.8, 131.6, 128.5, 127.3, 127.2, 127.0, 121.9, 121.7, 64.6, 57.6, 30.7, 30.3, 22.2, 19.1, 13.7. **ESI**⁺: calculada para C₂₁H₂₅NO₄ClS (M+H)⁺: 422.1187. Encontrada: 422.1179.

Datos del compuesto 136: aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.92 – 7.77 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.64 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.49 – 7.41 (m, 1H, H² piridina), 7.17 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 7.11 – 7.01 (m, 2H, Ar), 6.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂O), 3.87 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.77 – 3.63 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.56 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.79 – 1.65 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.53 – 1.37 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃

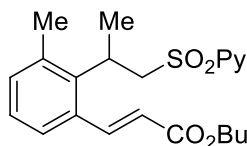
bencílico), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 157.2, 150.1, 143.6, 140.0, 137.9, 133.3, 133.0, 129.3, 127.9, 127.1, 126.5, 124.9, 121.9, 64.7, 58.1, 31.1, 30.7, 22.6, 19.1, 13.7. ESI⁺: calculada para C₂₁H₂₅NO₄ClS (M+H)⁺: 422.1187. Encontrada: 422.1186.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]-4-(trifluorometil)fenil}acrilato de butilo



(137) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **128** (49 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (33 μ L, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 8:1) el compuesto **137** como un aceite amarillento. Rendimiento: 14 mg (21%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 8.03 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.82 – 7.69 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar), 7.44 – 7.38 (m, 1H, H² piridina), 7.36 – 7.28 (m, 2H, Ar), 6.29 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂O), 4.00 (dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H, CH bencílico), 3.94 – 3.79 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.60 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.78 – 1.66 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.53 – 1.42 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃ bencílico), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 157.2, 150.2, 142.9, 140.2, 137.9, 136.9, 131.5 (c, $J = 32.5$ Hz), 127.8, 127.2, 123.8 (c, $J = 3.8$ Hz), 123.8, 123.6 (c, $J = 272.5$ Hz), 123.6 (c, $J = 3.8$ Hz), 121.7, 64.8, 57.6, 30.7, 30.5, 22.3, 19.2, 13.7. FAB⁺: calculada para C₂₂H₂₅NO₄F₃S (M+H)⁺: 456.1456. Encontrada: 456.1465.

(E)-3-{3-metil-2-[1-(piridin-2-ylsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (138)

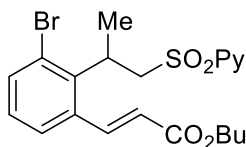


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **129** (41 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (65 μ L, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **138** como un sólido amarillento. Rendimiento: 36 mg (62%); $pf = 87-89$ °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H¹ piridina), 7.97 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.88 – 7.73 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.47 – 7.35 (m, 1H, H² piridina), 7.17 – 6.92 (m, 3H, Ar), 6.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂O), 4.14 – 3.88 (m, 2H, CH bencílico y H de CH₂

Parte experimental

diastereotópico), 3.67 (dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.34 (s, 3H, CH_3Ar), 1.79 – 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.57 – 1.35 (m, 5H, CH_2CH_3 y CH_3 bencílico), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3 butilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 157.1, 150.0, 143.2, 140.5, 137.8, 136.7, 133.7, 132.2, 127.0, 127.0, 126.4, 121.9, 120.6, 64.5, 57.9, 30.7, 29.3, 20.8, 20.6, 19.2, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402.1733. Encontrada: 402.1741.

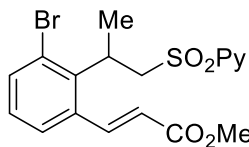
(*E*)-3-{3-Bromo-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de butilo (139)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **130** (51 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (65 μL , 0.45 mmol, 3.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano- AcOEt 5:1) el compuesto **139** como un aceite amarillento (mezcla 1:1 de dos rotámeros). Rendimiento: 39 mg (55%) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H^1 piridina de un rotámero), 8.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H^1 piridina de un rotámero), 8.04 – 7.77 (m, 6H, H^4 y H^3 piridina y CH olefínicos de ambos rotámeros), 7.50 – 7.35 (m, 4H, H^2 piridina y Ar de ambos rotámeros), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar de un rotámero), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar de un rotámero), 6.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar de ambos rotámeros), 6.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH olefínico de un rotámero), 6.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH olefínico de un rotámero), 4.43 (dd, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 1H, CH bencílico de un rotámero), 4.21 (dt, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 4H, CH_2O de ambos rotámeros), 4.07 – 3.95 (m, 2H, H de CH_2 diastereotópico de un rotámero y CH bencílico de un rotámero), 3.90 – 3.80 (m, 2H, H de CH_2 diastereotópico de ambos rotámeros), 3.68 (dd, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico de un rotámero), 1.76 – 1.62 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ de ambos rotámeros), 1.57 – 1.38 (m, 10H, CH_2CH_3 y CH_3 de ambos rotámeros), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, CH_3 butilo de ambos rotámeros). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 165.9, 156.8, 156.7, 150.1, 150.1, 142.6, 141.8, 140.8, 139.6, 137.9, 137.9, 137.6, 135.9, 135.7, 134.3, 128.3 (2C), 127.9, 127.3, 127.2, 127.0, 125.9, 123.4, 122.8, 122.3, 122.2, 121.9, 64.7, 64.6, 57.1, 55.6, 33.9, 31.5, 30.6 (2C), 20.0, 19.1, 18.6, 13.7 (2C). FAB^+ : calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 466.0682 Encontrada: 466.0696.

(E)-3-{3-Bromo-2-[1-(piridin-2-ilsulfonil)propan-2-il]fenil}acrilato de metilo (140)

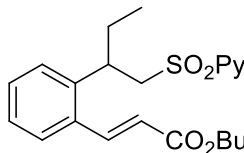
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **130** (51 mg, 0.15 mmol)



con acrilato de metilo (41 μ L, 0.45 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **140** como un sólido blanco (mezcla 1:1 de dos rotámeros). Rendimiento: 36 mg (57%); *pf* = 109-112 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ

8.59 (dd, *J* = 18.9, 3.8 Hz, 2H, H¹ piridina de ambos rotámeros), 8.06 – 7.73 (m, 6H, H⁴ y H³ piridina y CH olefínicos de ambos rotámeros), 7.48 – 7.34 (m, 4H, H² piridina y Ar de ambos rotámeros), 7.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar de un rotámero), 7.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar de un rotámero), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar de ambos rotámeros), 6.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH olefínico de un rotámero), 6.04 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH olefínico de un rotámero), 4.43 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H, CH bencílico de un rotámero), 4.26 (dd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H, CH bencílico de un rotámero), 3.98 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico de un rotámero), 3.87 – 3.76 (m, 8H, CH₃O y H de CH₂ diastereotópico de ambos rotámeros), 3.67 (dd, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico de un rotámero), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃ bencílico de un rotámero), 1.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ bencílico de un rotámero). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 166.1, 156.7, 156.6, 150.1, 142.8, 142.0, 140.7, 139.4, 137.9, 137.8, 137.4, 135.9, 135.6, 134.3, 128.3, 127.9, 127.2, 127.2, 127.1, 125.9, 122.9, 122.8, 122.3, 121.9, 121.7, 57.0, 55.5, 51.9, 51.7, 33.8, 31.4, 19.9, 18.5. ESI⁺: calculada para C₁₈H₁₉NO₄BrS (M+H)⁺: 424.0212. Encontrada: 424.0218.

(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)butan-2-il]fenil}acrilato de butilo (148)



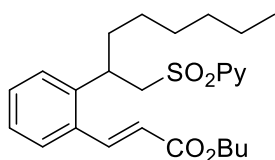
procedimiento general, la reacción del compuesto **142** (41 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (26 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-

AcOEt 6:1) el compuesto **148** como un aceite incoloro. Rendimiento: 33 mg (56%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H, H¹ piridina), 8.00 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.77 – 7.65 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.31 – 7.40 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.18 – 6.95 (m, 3H, Ar), 6.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.97 (dd, *J* = 14.1, 8.0 Hz, 1H, CH bencílico), 3.68 – 3.50 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.97 – 1.85 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico etilo), 1.79 – 1.59 (m, 3H, H de CH₂

Parte experimental

diastereotópico etilo y CH₂CH₂O), 1.52 – 1.38 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 157.2, 150.2, 142.0(2C), 140.5, 137.8, 134.2, 129.8, 127.1, 126.9, 126.9, 122.0, 121.2, 64.5, 57.1, 37.0, 30.7, 29.9, 19.2, 13.7, 11.3. FAB⁺: calculada para C₂₂H₂₈NO₄S (M+H)⁺: 402.1739. Encontrada: 402.1746.

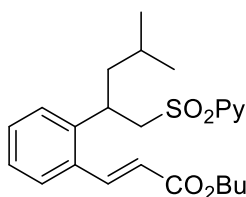
(E)-3-{2-[1-(Piridin-2-ilsulfonil)octan-2-il]fenil}acrilato de metilo (149) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **143** (50 mg, 0.15 mmol) con acrilato de



butilo (33 μL, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **149** como un aceite incoloro. Rendimiento:

37 mg (55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.81 – 7.65 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.42 – 7.31 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.17 – 6.99 (m, 3H, Ar), 6.20 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.96 (dd, J = 16.0, 9.8 Hz, 1H, CH bencílico), 3.67 – 3.57 (m, 2H, CH₂SO₂), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.77–1.55 (m, 4H), 1.55 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.05 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo), 0.81 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ hexilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 157.2, 150.0, 142.0, 140.9, 137.8, 134.0, 129.8, 126.9, 126.8, 121.9, 121.2, 64.5, 57.4, 36.8, 31.5, 30.7, 28.9, 26.6, 22.5, 19.2, 13.9, 13.7. ESI⁺: calculada para C₂₆H₃₆NO₄S (M+H)⁺: 458.2359. Encontrada: 458.2339.

(E)-3-{2-[4-Metil-1-(piridin-2-ilsulfonil)pentan-2-il]fenil}acrilato de butilo (150)

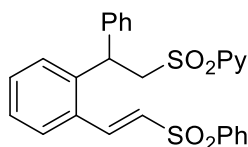


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **144** (50 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (33 μL, 0.225 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 8:1) el compuesto **150** como un aceite

incoloro. Rendimiento: 28 mg (43%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H, H¹ piridina), 8.03 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.91 – 7.62 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.49 – 7.28 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.21 – 6.94 (m, 3H, Ar), 6.20 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 4.34 – 4.13 (m, 2H, CH₂O), 3.95 (dd, J = 14.2, 8.3 Hz, 1H, CH bencílico), 3.80 – 3.64 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.58 (dd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.77 – 1.55 (m, 4H), 1.53 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 2H), 0.97 (t, J

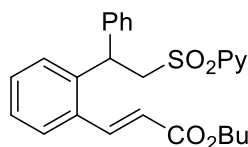
= 7.4 Hz, 3H, CH₃ butilo), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃ isopropílico), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃ isopropílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 157.2, 150.0, 141.9, 141.0, 137.8, 133.8, 129.8, 128.3, 127.8, 126.9, 126.6, 122.0, 121.2, 64.4, 57.5, 46.0, 30.7, 25.2, 23.0, 22.0, 19.2, 13.7. ESI⁺: calculada para C₂₄H₃₂NO₄S (M+H)⁺: 430.2048. Encontrada: 430.2046.

(E)-2-[[2-Fenil-2-(2-(2-(fenilsulfonil)vinil)fenil)etil]sulfonil]piridina (153) Siguiendo el



procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol) con fenil vinil sulfona (26 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv), acetato de paladio (3.4 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el producto **153** como un sólido amarillo. Rendimiento: 63 mg (86%); mp = 138-140 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 7.94 – 7.89 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.73 – 7.69 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.67 – 7.49 (m, 3H, Ar), 7.38 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H, Ar), 7.34 – 7.22 (m, 3H, Ar), 7.20 – 7.05 (m, 6H, Ar), 6.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH olefínico), 5.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH benéfico), 4.54 – 4.08 (m, 2H, CH₂SO₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 150.0, 140.4, 140.4, 140.3, 139.8, 137.8, 133.4, 131.6, 130.7, 130.3, 129.3, 128.8, 127.9, 127.8, 127.8(2C), 127.5, 127.1, 127.0, 122.1, 56.5, 41.7. ESI⁺: calculada para C₂₇H₂₄NO₄S₂ (M+H)⁺: 490.1141. Encontrada: 490.1152.

(E)-3-{2-[1-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]fenil}acrilato de butilo (154) Siguiendo el

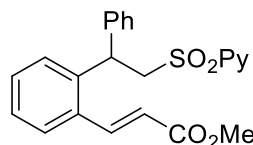


procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol) con acrilato de butilo (22 μL, 0.15 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **154** como un aceite amarillo. Rendimiento: 47 mg (70%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 7.72 – 7.64 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.42 – 7.29 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.24 – 7.01 (m, 8H, Ar), 6.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH olefínico), 5.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH benéfico), 4.30 – 4.17 (m, 4H, CH₂O y CH₂SO₂), 1.71 (dc, J = 7.3, 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 1.45 (dc, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 157.1, 149.9, 141.6, 140.4, 139.7, 137.6, 133.8, 129.8, 128.7, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.0, 126.8, 122.1, 121.5, 64.5, 56.6,

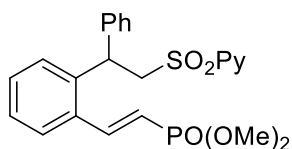
Parte experimental

41.7, 30.7, 19.2, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 450.1733. Encontrada: 450.1747.

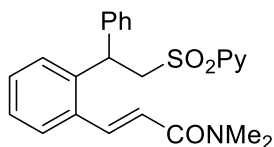
(E)-3-{2-[1-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]fenil}acrilato de metilo (155) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (14 μL , 0.15 mmol, 1.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **155** como un sólido amarillento. Rendimiento: 46 mg (75%); $\text{pf} = 137\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (dt, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.12 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.77 – 7.55 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.45 – 7.28 (m, 2H, H^2 piridina y Ar), 7.24 – 7.16 (m, 2H, Ar), 7.16 – 7.04 (m, 6H, Ar), 6.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH bencílico), 4.26 (d, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 2H, CH_2SO_2), 3.81 (s, 3H, CH_3O). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 157.1, 149.9, 142.0, 140.3, 139.7, 137.6, 133.6, 129.8, 128.6, 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 126.8, 122.1, 121.1, 56.6, 51.7, 41.5. ESI^+ : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 408.1264. Encontrada: 408.1264.



(E)-{2-[1-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]estiril}fosfonato de dimetilo (156) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol) con vinilfosfonato de dimetilo (18 μL , 0.15 mmol, 1.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **156** como un sólido amarillento. Rendimiento: 44 mg (64%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H^1 piridina), 7.81 (dd, $J_{\text{H-P}} = 22.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 17.3$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.71 – 7.61 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.32 – 7.22 (m, 2H, H^2 piridina y Ar), 7.14 – 6.96 (m, 8H, Ar), 5.93 (dd, $J_{\text{H-P}} = 19.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 17.3$ Hz, 1H, CH olefínico), 4.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH bencílico), 4.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2SO_2), 3.68 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, CH_3O), 3.66 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, CH_3O). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 150.0, 146.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz), 140.3, 139.2, 137.6, 134.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 22.7$ Hz), 129.8, 128.6, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz), 126.9, 126.8, 121.9, 116.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 189.8$ Hz), 56.5, 52.5, 52.4, 41.3. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 458.1185. Encontrada: 458.1178.

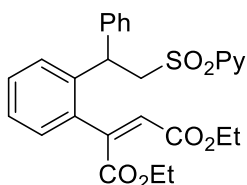


(E)-N,N-Dimetil-2-{2-[1-fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]fenil}eten-1-amina (157)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol) con *N,N*-dimetilacrilamida (19 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **157** como un aceite incoloro. Rendimiento: 36 mg (57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.98 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 7.75 – 7.55 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.38 – 7.31 (m, 2H, H² piridina y Ar), 7.28 – 7.01 (m, 8H, Ar), 6.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH olefínico), 5.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH bencílico), 4.30 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 4.21 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.09 (s, 3H, CH₃N), 3.06 (s, 3H, CH₃N). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 157.1, 149.9, 140.5, 139.6, 139.5, 137.7, 135.2, 129.1, 128.6, 127.9 (2C), 127.7, 127.4, 127.2, 126.8, 122.3, 121.5, 56.8, 41.6, 37.4, 35.8. ESI⁺: calculada para C₂₄H₂₅N₂O₃S (M+H)⁺: 421.1586. Encontrada: 421.1586.

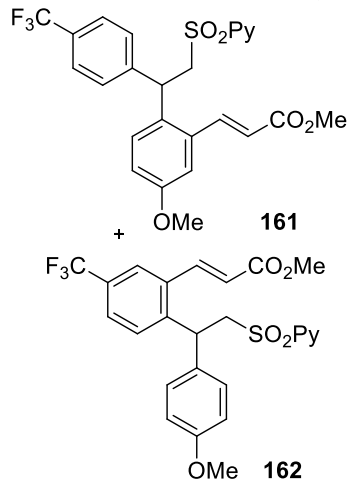
2-{2-[1-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]fenil}maleato de dietilo (158) Seguendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **152** (49 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) con



fumarato de dietilo (25 μ L, 0.15 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el compuesto **158** como un sólido blanco. Rendimiento: 62 mg (83%); *mp* = 139-141 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H, H¹ piridina), 7.78 – 7.57 (m, 2H, H⁴ y H³ piridina), 7.40 – 7.32 (m, 1H, H² piridina), 7.28 – 7.14 (m, 4H, Ar), 7.14 – 7.02 (m, 5H, Ar), 5.85 (s, 1H, CH olefínico), 5.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH bencílico), 4.35 – 4.21 (m, 3H, CH₂O y H de CH₂ diastereotópico), 4.20 – 4.06 (m, 3H, CH₂O y H de CH₂ diastereotópico), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 164.6, 157.3, 149.9, 145.5, 140.6, 138.2, 137.7, 135.2, 129.6, 128.9, 128.4, 128.1, 127.6, 127.0, 126.9, 126.1, 122.4, 61.8, 61.0, 57.2, 41.9, 14.1, 13.78. ESI⁺: calculada para C₂₇H₂₈NO₆S (M+H)⁺: 494.1631. Encontrada: 494.1641.

Parte experimental

(*E*)-3-{5-Metoxi-2-[2-(piridin-2-ilsulfonil)-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etil]fenil}acrilato de metilo (**161**) y (*E*)-3-{2-[1-(4-Metoxifenil)-2-(piridin-2-ilsulfonil)etil]-5-(trifluorometil)fenil}acrilato de metilo (**162**)

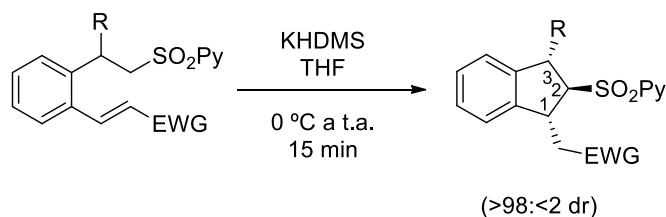


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del compuesto **160** (63 mg, 0.15 mmol) con acrilato de metilo (16 μ L, 0.18 mmol, 1.2 equiv), Pd(OAc)₂ (3.32 mg, 0.015 mmol, 10 mol%) y triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (87 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 7:1) los productos **161** y **162** como una mezcla 88:12. Rendimiento: 54 mg (71%).

Datos del producto mayoritario 161: sólido amarillento; $mp = 68-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.03 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH olefínico), 7.72 – 7.63 (m, 2H, H^4 y H^3 piridina), 7.39 – 7.32 (m, 3H, H^2 piridina y Ar- CF_3), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar- CF_3), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-OMe), 6.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Ar-OMe), 6.78 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, Ar-OMe), 6.19 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH olefínico), 5.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH bencílico), 4.36 (dd, $J = 14.7, 7.8$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 4.14 (dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 158.6, 156.9, 149.9, 144.6, 141.4, 137.7, 134.7, 131.2, 129.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz) 128.6, 128.2, 126.9, 125.4 (q $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz) 123.6 (q $J_{\text{C-F}} = 270.1$ Hz) 121.9, 121.4, 115.8, 112.4, 56.2, 55.2, 51.7, 40.8. ESI^+ :

calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 506.1243. Encontrada: 506.1256.

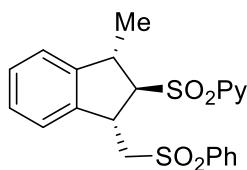
4.3.3 Procedimiento general para la síntesis de indanos polisustituídos



Sobre una disolución de la correspondiente olefina (0.15 mmol) en THF seco (1.5 mL), enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 , se añade 0.15 mmol (300 μ L) de una disolución 0.5 M de KHDMS en tolueno. La mezcla resultante se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se complete la reacción (entre 1 y 20 minutos, TLC) y se añade una disolución de NH_4Cl saturado. La

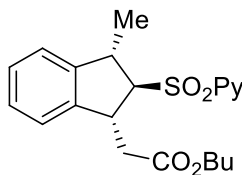
fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 5 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lava secuencialmente con agua (5 mL) y una disolución saturada de NaCl (5 mL), se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) para dar los correspondientes indanos.

2-[[1-Metil-3-((fenilsulfonil)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]sulfonil]-piridina (163)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **115** (64 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 1:1) el compuesto **163** como un aceite incoloro. Rendimiento: 53 mg (82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.98 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H³ piridina), 7.90 – 7.82 (m, 2H, Ar), 7.67 – 7.48 (m, 4H, H² piridina y Ar), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.24 – 7.07 (m, 3H, Ar), 4.34 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H, H de C1), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H de C2), 3.88 – 3.77 (m, 1H, H de C3), 3.74 (dd, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.55 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 150.4, 144.4, 139.6, 139.5, 138.3, 133.8, 129.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 124.6, 123.8, 123.5, 71.3, 60.9, 40.2(2C), 21.0. FAB⁺: calculada para C₂₂H₂₂NO₄S (M+H)⁺: 428.0990. Encontrada: 428.0997.

2-[3-Metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de butilo (164)

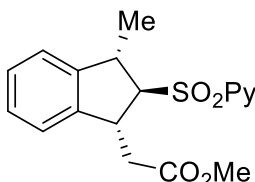


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **116** (58 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 4:1) el compuesto **164** como un aceite amarillento. Rendimiento: 52 mg (89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 8.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H, H² piridina), 7.25 – 7.02 (m, 4H, Ar), 4.19 (dd, *J* = 11.8, 6.3 Hz, 1H, H de C1), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H de C2), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂O), 3.85 – 3.73 (m, 1H, H de C3), 2.88 (dd, *J* = 16.1, 4.8 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.72 (dd, *J* = 16.1, 6.3 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.63 – 1.43 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 1.35 – 1.19 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 156.84, 150.5, 144.5, 141.4, 138.2, 127.8, 127.5(2C),

Parte experimental

123.6, 123.5, 123.5, 71.8, 64.5, 41.7, 40.3, 39.4, 30.5, 21.1, 19.0, 13.6. **ESI**⁺: calculada para C₂₁H₂₆NO₄S (M+H)⁺: 388.1577. Encontrada: 388.1591.

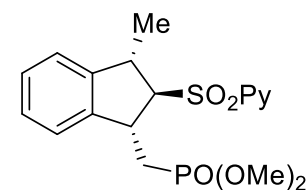
2-[3-Metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de metilo (**165**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **117** (52 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **165** como un sólido blanco. Rendimiento: 44 mg (85%); descompone a 130 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H¹

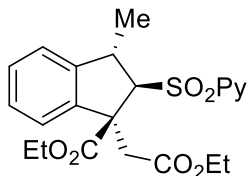
piridina), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.57 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H, H² piridina), 7.23 – 7.15 (m, 2H, Ar), 7.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Ar), 4.20 (dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 1H, H de C1), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H de C2), 3.82 – 3.74 (m, 1H, H de C3), 3.62 (s, 3H, CH₃O), 2.89 (dd, *J* = 16.2, 5.1 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.75 (dd, *J* = 16.2, 6.4 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.5, 156.7, 150.4, 144.4, 141.3, 138.2, 127.8, 127.5, 127.5, 123.6, 123.5, 123.4, 71.7, 51.6, 41.6, 40.3, 39.3, 21.1. **ESI**⁺: calculada para C₁₈H₂₀NO₄S (M+H)⁺: 346.1107. Encontrada: 346.1119.

{[3-Metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}-fosofonato de dimetilo (**166**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **118** (59 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 2:1) el compuesto **166** como un aceite incoloro. Rendimiento: 41 mg (69%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H³ piridina), 7.54 (dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 1H, H² piridina), 7.44 – 7.32 (m, 1H, Ar), 7.23 – 7.16 (m, 2H, Ar), 7.12 – 7.03 (m, 1H, Ar), 4.29 – 4.09 (m, 2H, H de C1 y H de C2), 3.81 – 3.68 (m, 1H, H de C3), 3.63 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, CH₃O), 3.51 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, CH₃O), 2.49 – 2.19 (m, 2H, CH₂-PO(OMe)₂), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ bencílico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.5, 150.3, 144.3, 141.3 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 138.1, 127.8, 127.5, 127.4, 124.3, 123.6, 123.4, 72.1 (d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz), 52.2 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz), 52.1 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz), 40.4, 39.7 (d, *J*_{C-P} = 4.3 Hz), 30.6 (d, *J*_{C-P} = 140.3 Hz). 21.0. **ESI**⁺: calculada para C₁₈H₂₃NO₅PS (M+H)⁺: 396.1029. Encontrada: 396.1031.

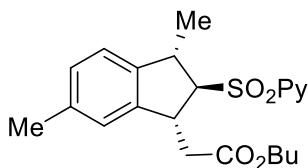
(1*R*,2*R*,3*S*)-1-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carboxilato de etilo (167)



121 (65 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **167** como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg (85%); **pf** = 109-111 °C. $[\alpha]_D^{20}$: + 62 ($c = 0.49$, CHCl_3) 91% *ee*. **HPLC**: Daicel Chiralpak

IB, *n*-hexano-isopropanol 85-15, flujo: 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 20.4 min (1*R*,2*R*,3*S*)-**60** y 45.2 min (1*S*,2*S*,3*R*)-**60**. **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H^4 piridina), 7.98 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.54 (ddd, $J = 6.9, 4.8, 0.6$ Hz, 1H, H^2 piridina), 7.33 – 7.24 (m, 1H, Ar), 7.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ar), 7.16 – 7.10 (m, 1H, Ar), 5.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H de C2), 4.36 – 4.23 (m, 1H, H de C3), 4.23 – 4.01 (m, 2H, CH_2O), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 3.64 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH de CH_2 diastereotópico), 3.31 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH de CH_2 diastereotópico), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 bencílico), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 éster), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 éster). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.5, 170.5, 159.6, 150.0, 145.6, 139.9, 138.1, 128.5, 127.3, 127.1, 123.5, 122.2, 121.6, 72.9, 61.8, 60.1, 57.8, 40.3, 37.2, 18.5, 13.9, 13.5. **ESI $^+$** : calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 432.1475. Encontrada: 432.1477.

2-[3,6-Dimetil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]acetato de butilo (168)

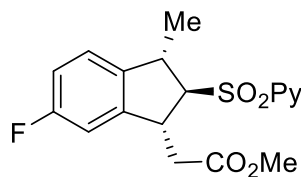


(168) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **132** (60 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **168** como un aceite incoloro. Rendimiento: 46 mg (77%). **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.78 (d, $J = 4.3$ Hz,

1H, H^1 piridina), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 7.99 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.57 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H, H^2 piridina), 7.09 – 6.95 (m, 2H, Ar), 6.91 (s, 1H, Ar), 4.19 – 3.95 (m, 4H, H de C1 y C2), 3.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H de C3), 2.86 (dd, $J = 16.1, 4.8$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.71 (dd, $J = 16.1, 6.4$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.29 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1.58 – 1.46 (m, 2H, CH_2O), 1.35 – 1.19 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 bencílico), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3 butilo). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.3, 156.8, 150.5, 141.6, 141.5, 138.1, 137.2, 128.7, 127.5, 124.0, 123.6, 123.2, 72.0, 64.5, 41.5, 40.0, 39.5, 30.6, 21.3, 21.2, 19.0, 13.6. **ESI $^+$** : calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402.1733. Encontrada: 402.1730.

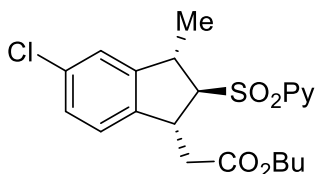
Parte experimental

2-[6-Fluoro-3-fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de metilo (169)



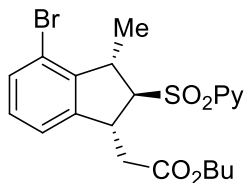
mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **169** como un aceite incoloro. Rendimiento: 43 mg (79%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 8.00 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.58 (dd, $J = 7.5, 4.7$ Hz, 1H, H^2 piridina), 7.05 (dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 1H, Ar), 6.90 (td, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, Ar), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 4.26 – 4.05 (m, 2H, H de C1 y C2), 3.85 – 3.67 (m, 1H, H de C3), 3.63 (s, 3H, CH_3O), 2.87 (dd, $J = 16.4, 4.7$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.73 (dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 bencílico). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 162.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.8$ Hz), 156.6, 150.4, 143.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 140.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 138.2, 127.6, 124.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.9$ Hz), 123.5, 115.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz), 110.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.9$ Hz), 71.9, 51.7, 41.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz), 39.7, 39.1, 21.3. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.1013. Encontrada 364.1000.

2-[5-Cloro-3-metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de butilo (170)



mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **170** como un aceite amarillo. Rendimiento: 42 mg (67%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 8.00 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.58 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, H^2 piridina), 7.16 (ddd, $J = 8.2, 1.9, 0.7$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (s, 1H, Ar), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar), 4.18 – 4.12 (m, 2H, H de C1 y C2), 4.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 3.82 – 3.72 (m, 1H, H de C3), 2.91 – 2.83 (m, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.75 – 2.66 (m, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 1.58 – 1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.35 – 1.19 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3 bencílico), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 butilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 156.7, 150.5, 146.6, 140.0, 138.2, 133.7, 127.8, 127.6, 124.7, 123.9, 123.5, 71.6, 64.6, 41.2, 40.2, 39.2, 30.5, 21.0, 19.0, 13.6. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{ClS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422.1187. Encontrada: 422.1182.

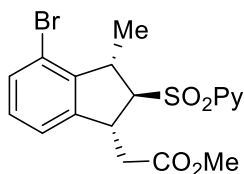
2-[4-Bromo-3-metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de



butilo (171) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **139** (65 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **171** como un aceite amarillo. Rendimiento: 40 mg (57%). ¹H

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 – 8.69 (m, 1H, H¹ piridina), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.95 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.52 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H, H² piridina), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.20 (td, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H, H de C1), 4.09 – 3.99 (m, 3H, H de C2 y CH₂O), 3.88 (cd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, H de C3), 2.73 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H, CH₂-CO₂Bu), 1.64 – 1.51 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃ bencílico), 1.39 – 1.22 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C **RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 156.3, 150.5, 144.3, 144.2, 138.0, 131.8, 129.3, 127.4, 123.5, 123.2, 119.4, 70.8, 64.8, 42.5, 42.0, 41.3, 30.5, 21.1, 19.1, 13.6. **FAB⁺**: calculada para C₂₁H₂₅BrNO₄S (M+H)⁺: 466.0690. Encontrada: 466.0694.

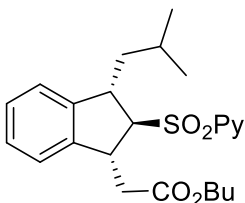
2-[4-Bromo-3-metil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de



metilo (172) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **140** (64 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **172** como un sólido blanco. Rendimiento: 34 mg (57%); **pf** = 103–105 °C. ¹H **RMN (300 MHz, CDCl₃)** 8.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H³ piridina), 7.56 – 7.48 (m, 1H, H² piridina), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.11– 6.99 (m, 2H, Ar), 4.21 (td, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H, H de C1), 4.06 – 4.03 (m, 1H, H de C2), 3.95 – 3.81 (m, 1H, H de C3), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 2.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CO₂Me), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ bencílico). ¹³C **RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.0, 156.2, 150.3, 144.2, 138.1, 131.8, 129.3, 127.4, 123.5, 123.2, 119.4, 70.8, 51.9, 42.5, 42.0, 41.1, 21.1. **ESI⁺**: calculada para C₁₈H₁₉BrNO₄S (M+H)⁺: 424.0212. Encontrada: 424.0212.

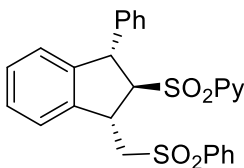
Parte experimental

2-[3-Isobutil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de butilo (173)



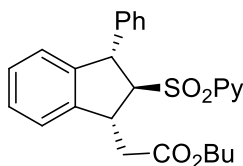
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **150** (65 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **173** como un aceite amarillo. Rendimiento: 44 mg (68%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 7.95 (td, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1H, H^3 piridina), 7.53 (dd, $J = 7.6$, 4.7 Hz, 1H, H^2 piridina), 7.21 – 7.10 (m, 4H, Ar), 4.17 – 3.99 (m, 4H, H de C1 y C2 y CH_2O), 3.89 – 3.78 (m, 1H, H de C3), 2.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Bu}$), 1.90 – 1.72 (m, 1H, CH isopropílico), 1.65 – 1.41 (m, 4H), 1.40 – 1.20 (m, 2H), 1.06 – 0.67 (m, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 156.6, 150.3, 144.6, 142.1, 137.9, 127.8, 127.4, 127.3, 124.4, 124.1, 123.6, 69.7, 64.6, 47.6, 43.2, 42.4, 41.5, 30.5, 25.7, 22.7, 22.3, 19.1, 13.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 430.2046. Encontrada: 430.2049.

2-[[1-Fenil-3-((fenilsulfonil)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]sulfonil]-piridina (174).



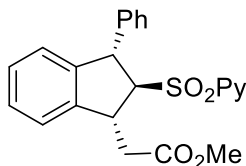
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **153** (74 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **174** como un sólido blanco. Rendimiento: 63 mg (86%); $\text{pf} = 137\text{-}138$ °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H^1 piridina), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^4 piridina), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H^3 piridina), 7.72 – 7.44 (m, 4H, Ar), 7.36 (dd, $J = 7.4$, 4.8 Hz, 1H, H^2 piridina), 7.31 – 7.13 (m, 2H, Ar), 7.13 – 6.95 (m, 3H, Ar), 6.93 – 6.74 (m, 3H, Ar), 4.92 – 4.74 (m, 1H, H de C3), 4.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H de C2), 4.55 – 4.39 (m, 1H, H de C1), 3.85 (dd, $J = 14.6$, 4.5 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.69 (dd, $J = 14.6$, 6.5 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 150.1, 142.7, 141.3, 140.4, 139.5, 137.7, 133.8, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.4, 127.0, 125.1, 124.8, 123.3, 71.6, 60.7, 51.4, 39.8. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 490.1143.

2-[3-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de butilo (175)



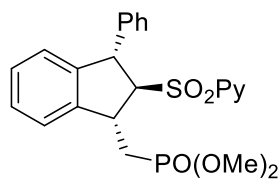
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **154** (65 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **175** como un aceite amarillo. Rendimiento: 58 mg (86%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 – 8.34 (m, 1H, H¹ piridina), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.82 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.33 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H, H² piridina), 7.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, Ar), 7.20 – 7.11 (m, 1H, Ar), 7.11 – 7.03 (m, 3H, Ar), 6.96 – 6.84 (m, 2H, Ar), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.83 – 4.70 (m, 1H, h de C3 y C2), 4.39 (dd, *J* = 11.8, 6.3 Hz, 1H, H de C1), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.13 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.02 (dd, *J* = 16.4, 6.3 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.65 – 1.51 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.43 – 1.23 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ butilo). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 156.5, 150.1, 143.4, 141.9, 141.8, 137.6, 128.4(2C), 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 125.0, 123.3, 123.1, 71.6, 64.5, 52.1, 40.9, 38.8, 30.6, 19.1, 13.7. ESI⁺: calculada para C₂₆H₂₈NO₄S (M+H)⁺: 450.1733. Encontrada: 450.1754.

2-[3-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de metilo (176)



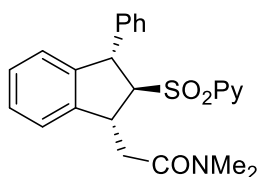
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **155** (61 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **176** como un sólido amarillento. Rendimiento: 60 mg (83%); *pf* = 102-105 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 – 8.31 (m, 1H, H¹ piridina), 8.06 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.82 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.33 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H, H² piridina), 7.25 – 7.18 (m, 2H, Ar), 7.18 – 7.11 (m, 1H, Ar), 7.12 – 7.05 (m, 3H, Ar), 6.94 – 6.87 (m, 2H, Ar), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.85 – 4.66 (m, 2H, H de C3 y C2), 4.46 – 4.30 (m, 1H, H de C1), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.14 (dd, *J* = 16.5, 4.9 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.03 (dd, *J* = 16.5, 6.4 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 156.4, 150.1, 143.4, 141.9, 141.7, 137.6, 128.3, 128.3, 128.0, 127.8, 127.2, 126.2, 125.1, 123.2, 123.1, 71.6, 52.0, 51.7, 40.8, 38.6. FAB⁺: calculada para C₂₃H₂₂NO₄S (M+H)⁺: 408.1270. Encontrada: 408.1273.

{[3-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}-fosfonato de dimetilo (177)



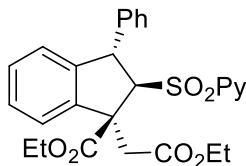
0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **177** como un aceite incoloro. Rendimiento: 53 mg (77%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 8.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.37 – 7.23 (m, 3H, H² piridina y Ar), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.09-7.05 (m, 3H, Ar), 6.98 – 6.88 (m, 2H, Ar), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 4.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H de C3), 4.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H de C2), 4.36 – 4.19 (m, 1H, H de C1), 3.68 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, CH₃O), 3.59 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, CH₃O), 2.74 – 2.42 (m, 2H, CH₂-PO(OMe)₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 150.1, 142.9, 141.7 (d, *J*_{C-P} = 5.2 Hz), 141.6, 137.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.1, 126.7, 124.9, 124.3, 123.2, 72.2 (d, *J*_{C-P} = 8.2 Hz), 52.4 (d, *J*_{C-P} = 6.7 Hz), 52.3 (d, *J*_{C-P} = 6.5 Hz), 39.3 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz), 30.8, 29.9 (d, *J*_{C-P} = 139.8 Hz). FAB⁺: calculada para C₂₃H₂₅NO₅PS (M+H)⁺: 458.1186. Encontrada: 458.1191.

N,N-Dimetil-1-[3-fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metanamina (178)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **157** (63 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-EtOAc 2:1) el compuesto **178** como un aceite incoloro. Rendimiento: 39 mg (62 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H¹ piridina), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.91 – 7.76 (m, 1H, H³ piridina), 7.37 – 7.28 (m, 1H, H² piridina), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.16 – 7.05 (m, 4H, Ar), 7.01 – 6.88 (m, 2H, Ar), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H de C3), 4.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H de C2), 4.46 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H, H de C1), 3.14 (dd, *J* = 16.2, 4.1 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 2.99 (s, 3H, CH₃N), 2.95 (s, 3H, CH₃N), 2.98 – 2.89 (m, 1H, H de CH₂ diastereotópico). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 156.4, 150.0, 143.0, 142.2, 137.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.6, 124.9, 123.7, 123.3, 72.1, 51.9, 41.1, 38.5, 37.3, 35.5. FAB⁺: calculada para C₂₄H₂₄N₂NaO₃S (M+Na)⁺: 443.1400. Encontrada: 443.1401.

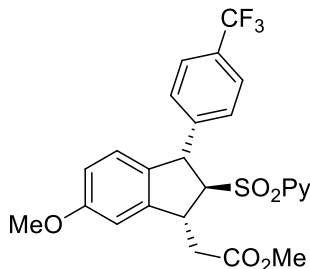
1-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il



carboxilato de etilo (179) Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la olefina **158** (74 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 3:1) el compuesto **179** como un sólido blanco. Rendimiento: 60 mg (81 %); **pf** = 136-138 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.43 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H¹

piridina), 7.60 – 7.46 (m, 2H, H¹ y H⁴ piridina), 7.24 – 7.11 (m, 6H, H² piridina y Ar), 7.10 – 7.00 (m, 3H, Ar), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 5.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H de C3), 5.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H de C2), 4.37 – 4.15 (m, 2H, CH₂ éster), 4.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂ éster), 3.82 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.63 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ éster), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ éster). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.4, 171.0, 158.7, 149.7, 145.4, 140.7, 140.2, 137.1, 129.2, 128.8, 128.2, 127.7, 126.9, 126.4, 125.2, 122.1, 122.1, 73.1, 62.2, 60.4, 57.7, 52.2, 37.2, 14.1, 13.7. **ESI⁺**: calculada para C₂₇H₂₈NO₆S (M+H)⁺: 494.1631. Encontrada: 494.1631.

2-{6-Metoxi-2-(piridin-2-ilsulfonil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}acetato de metilo (180)

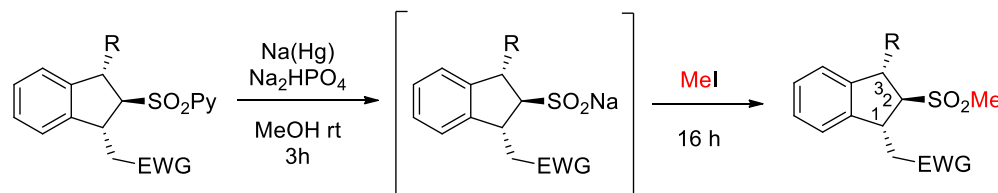


161 (76 mg, 0.15 mmol) con KHDMS (300 ml, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno) proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 2:1) el compuesto **180** como un sólido amarillento. Rendimiento: 56 mg (74%); descompone a 149 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.39 – 8.28 (m, 1H, H¹ piridina), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ piridina), 7.85 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H³ piridina), 7.44 – 7.30 (m, 3H, H² piridina y Ar-CF₃), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H,

sistema AB Ar-CF₃), 6.80 – 6.65 (m, 2H, Ar-OMe), 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-OMe), 4.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H de C3), 4.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H de C2), 4.38 – 4.27 (m, 1H, H de C1), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.11 (dd, *J* = 16.8, 4.9 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico), 3.03 (dd, *J* = 16.8, 5.9 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.6, 160.0, 156.4, 150.1, 143.3, 137.8, 134.6, 129.0 (q, *J*_{C-F} = 32.4 Hz), 128.8, 128.3, 127.3, 125.6, 125.2 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 124.0 (d, *J*_{C-F} = 272.0 Hz), 123.0, 114.3, 108.44, 71.6, 55.4, 51.7, 51.1, 40.8, 37.9. **ESI⁺**: calculada para C₂₅H₂₃NO₅F₃S (M+H)⁺: 506.1244. Encontrada: 506.1243.

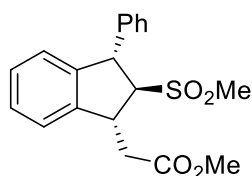
Parte experimental

4.3.4 Procedimiento general para la derivatización de 2-piridilsulfonas en metilsulfonas



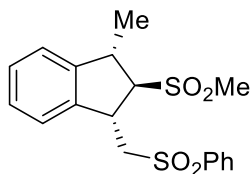
Sobre una disolución del correspondiente indano (0.1 mmol) y Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) en MeOH anhidro (0.04 M, 2.5 mL) se añade 10% Na(Hg) (2.5 equiv en peso, 108 mg). La mezcla de reacción se agita hasta desaparición de los productos de partida (típicamente 3 h, TLC). Entonces se decanta para eliminar el mercurio y sobre la disolución se añade MeI (63 μL , 1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 h y se añade agua. Se extrae con AcOEt (3 x 5 mL), el combinado de las fases orgánicas se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto) obteniéndose las correspondientes metilsulfonas.

2-[2-(Metilsulfonil)-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de metilo (186)



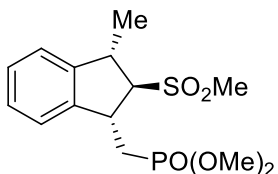
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **176** (41 mg, 0.10 mmol) con Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) y 10% Na(Hg) (2.5 equiv en peso, 108 mg), seguida de la adición de MeI (63 μL , 1.0 mmol), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el producto **186** como un aceite incoloro. Rendimiento: 17 mg (48%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.13 (m, 8H, Ar), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 4.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H de C3), 4.27 – 4.17 (m, 2H, H de C2 y C1), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.09 (d, J = 3.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.66 (s, 3H, CH_3SO_2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 143.3, 142.3, 141.4, 129.2, 128.6, 128.2, 128.0, 127.7, 125.1, 123.1, 74.4, 52.3, 51.8, 41.1, 40.8, 37.9. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 345.1155. Encontrada: 345.1145.

1-Metil-2-(metilsulfonil)-3-[(fenilsulfonil)metil]-2,3-dihidro-1H-indeno (187)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **163** (36 mg, 0.10 mmol) con Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) y 10% Na(Hg) (2.5 equiv, en peso 108 mg), seguida de la adición de MeI (63 μL , 1.0 mmol), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano- AcOEt 6:1) el producto **187** como un aceite incoloro. Rendimiento: 16 mg (44%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.92 (m, 2H, Ar), 7.72 – 7.65 (m, 1H, Ar), 7.63 – 7.51 (m, 2H, Ar), 7.29 – 7.16 (m, 4H, Ar), 4.31 – 4.23 (m, 1H, H de C1), 3.93 – 3.83 (m, 2H, H de C2 y H de C3), 3.58 – 3.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$), 3.03 (s, 3H, CH_3SO_2), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 bencílico). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.9, 139.5, 139.3, 134.2, 129.5, 128.6, 128.0, 124.3, 124.0, 72.4, 61.2, 40.6, 40.1, 39.4, 22.7. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.0875. Encontrada: 365.0871.

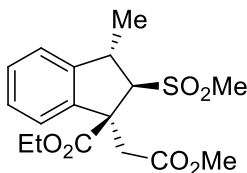
{[3-Metil-2-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metil}fosfonato de dietilo (188)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **166** (39 mg, 0.10 mmol) con Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) y 10% Na(Hg) (2.5 equiv en peso, 108 mg), seguida de la adición de MeI (63 μL , 1.0 mmol), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt 5:1) el producto **188** como un aceite amarillo. Rendimiento: 12 mg (36%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.16 (m, 4H, Ar), 4.12 – 3.95 (m, 1H, H de C1), 3.84 – 3.69 (m, 2H, H de C2 y C3), 3.75 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz, 3H, CH_3O), 3.60 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz, 3H, CH_3O), 2.93 (s, 3H, CH_3SO_2), 2.49 – 2.20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-PO(OMe)}_2$), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 bencílico). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 144.4, 141.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.7$ Hz), 128.2, 127.8, 124.2, 123.8, 73.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz), 52.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 52.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz), 40.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz), 39.1, 31.30 (d, $J = 139.5$ Hz), 29.7, 22.4. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 333.0920. Encontrada: 333.0922.

Parte experimental

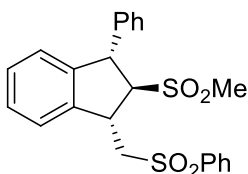
1-(2-Metoxi-2-oxoetil)-3-metil-2-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxilato de etilo (189)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **167** (49 mg, 0.10 mmol) con Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) y 10% Na(Hg) (2.5 equiv, en peso, 108 mg), seguida de la adición de MeI (63 μL , 1.0 mmol), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 5:1) el producto **189** como un aceite incoloro: Rendimiento: 11 mg (31%). ^1H

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.11 (m, 4H, Ar), 4.56 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H de C1), 4.24 – 4.02 (m, 3H, H de C3 y CH_2 éster), 3.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.53 (s, 3H, CH_3O), 3.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.09 (s, 3H, CH_3SO_2), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH_3 bencílico), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3 etilo). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 171.3, 145.1, 139.5, 129.0, 127.7, 123.7, 122.5, 62.1, 61.7, 51.7, 44.6, 40.4, 37.6, 29.7, 18.9, 13.6. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377.1029. Encontrada: 377.1021.

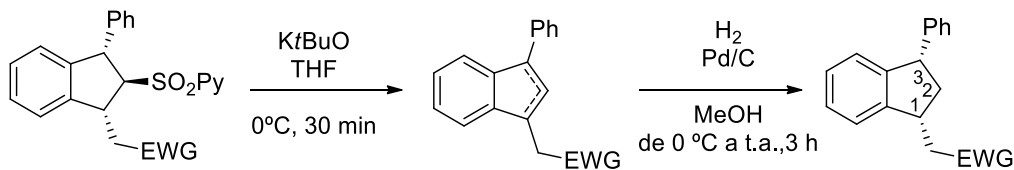
1-Metil-2-(metilsulfonil)-3-[(fenilsulfonil)metil]-2,3-dihidro-1H-indeno (190)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **174** (43 mg, 0.10 mmol) con Na_2HPO_4 (43 mg, 0.3 mmol) y 10% Na(Hg) (2.5 equiv en peso, 108 mg), seguida de la adición de MeI (63 μL , 1.0 mmol), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 6:1) el producto

190 como un aceite incoloro: Rendimiento: 13.6 mg (32%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.83 (m, 2H, Ar), 7.70 – 7.51 (m, 4H, Ar), 7.40 – 7.29 (m, 3H, Ar), 7.28 – 7.21 (m, 4H, Ar), 6.99 (dd, J = 5.2, 3.5 Hz, 1H, Ar), 5.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H de C3), 4.41 – 4.31 (m, 2H, $\text{CH-SO}_2\text{Me}$ y CH contiguo a $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{PhH}$ de C2 y C1), 3.67 (dd, J = 14.5, 4.0 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 3.55 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico), 2.85 (s, 3H, CH_3SO_2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.5, 142.2, 140.1, 139.6, 134.0, 129.4, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 125.6, 124.3, 73.5, 59.9, 51.0, 40.8, 40.5. ESI^+ : calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 427.1032. Encontrada: 427.1024.

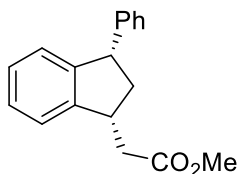
4.3.5 Procedimiento general para la reacción de desulfonilación



Sobre una disolución del correspondiente indano (0.1 mmol) en THF anhidro (1 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de N₂, se añade una disolución 1 M de KtBuO en THF (0.1 mL, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y se añade una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL). Entonces se extrae con AcOEt (3 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla 1:1 de dos olefinas regioisómeras como un aceite amarillo. Esta mezcla de olefinas se utilizará en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Sobre una disolución de la mezcla de olefinas en MeOH (0.7 mL), enfriada a 0 °C, se añade en pequeñas porciones Pd/C (10% wt, 4.1 mg). La mezcla se purga con H₂ y se agita bajo atmósfera de H₂ (globo, 1 atm) hasta que se completa la reacción (habitualmente 3 h, TLC). Entonces la mezcla se filtra sobre celita y se lava dicha celita con DCM (2 x 5 mL). El combinado de los filtrados se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica (las mezclas de eluyentes se especifican en cada caso concreto), obteniéndose los correspondientes indanos desulfonilados.

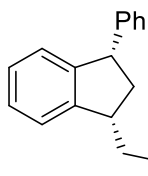
2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de metilo (191) Siguiendo el procedimiento general, la reacción del indano **176** (46 mg, 0.10 mmol) con KtBuO (0.1 mL, 0.1 mmol), seguida de la hidrogenación con H₂ y Pd/C (10% wt, 4.1 mg), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 20:1) el producto **191** como un aceite incoloro. Rendimiento: 17 mg (63%).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.13 (m, 8H, Ar), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar), 4.34 – 4.24 (m, 1H, H de C3), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.69 – 3.56 (m, 1H, H de C1), 3.02 (dd, *J* = 15.6, 5.2 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico exocíclico), 2.93 – 2.76 (m, 1H, H de C2), 2.52 (dd, *J* = 15.5, 9.1 Hz, 1H, H de CH₂ diastereotópico exocíclico), 1.75 (dd, *J* = 22.0, 11.3 Hz, 1H, H de C2). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 173.1, 146.8, 145.6, 144.4, 128.5, 128.3, 127.0, 126.7, 126.5, 124.9, 122.8, 51.6, 50.3, 44.3, 40.1, 39.3. **IE⁺**: calculada para C₁₈H₁₈O₂ (M)⁺: 266.1307. Encontrada: 266.1296.

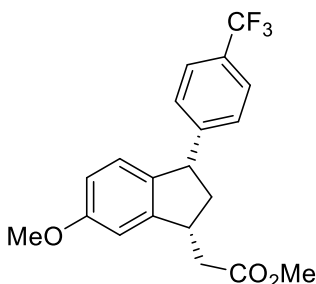
Parte experimental

[(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil]fosfonato de dimetilo (**192**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del indano **177** (46 mg, 0.10 mmol) con KtBuO (0.1 mL, 0.1 mmol), seguida de la hidrogenación con H_2 y Pd/C (10% wt, 4.1 mg), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (DCM-AcOEt, 10:1) el producto **192** como un aceite incoloro. Rendimiento: 19 mg (55%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.13 (m, 8H, Ar), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 4.33 – 4.20 (m, 1H, H de C3), 3.78 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, 3H, CH_3O), 3.76 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.8$ Hz, 3H, CH_3O), 3.60 – 3.37 (m, 1H, H de C1), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.71 – 2.49 (m, 1H), 2.01 – 1.70 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ , 146.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 0.8$ Hz), 146.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.8$ Hz), 144.2, 128.5, 128.4, 127.1, 126.8, 126.6, 124.9, 122.7, 52.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 52.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz), 50.6, 45.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz), 38.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz), 29.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 140.3$ Hz). IE^+ : calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{P}$ (M) $^+$: 316.1228. Encontrada: 316.1227.

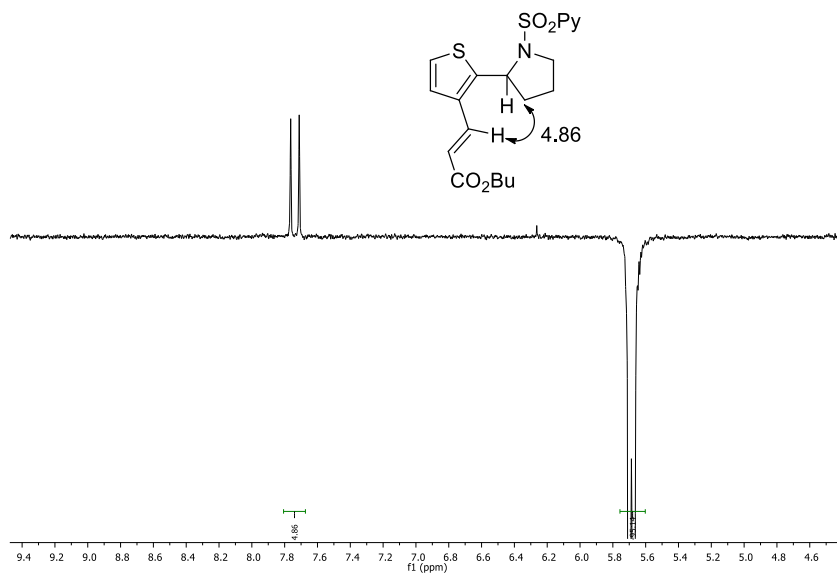
2-{6-metoxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}acetato de metilo (**193**)



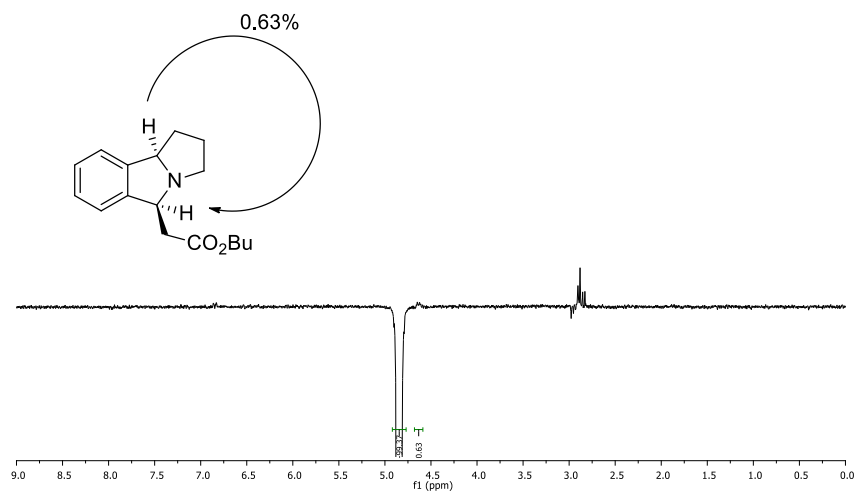
Seguendo el procedimiento general, la reacción del indano **180** (46 mg, 0.10 mmol) con KtBuO (0.1 mL, 0.1 mmol), seguida de la hidrogenación con H_2 y Pd/C (10% wt, 4.1 mg), proporciona tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano-AcOEt 20:1) el producto **193** como un aceite incoloro. Rendimiento: 20 mg (56%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, sistema AB Ar- CF_3), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, sistema AB Ar- CF_3), 6.91 – 6.62 (m, 3H, Ar-OMe), 4.51 – 4.13 (m, 1H, H de C3), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H de C1), 2.98 (dd, $J = 15.7$, 5.2 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico exocíclico), 2.87 (dt, $J = 12.6$, 7.3 Hz, 1H, H de C2), 2.51 (dd, $J = 15.7$, 9.2 Hz, 1H, H de CH_2 diastereotópico exocíclico), 1.81 – 1.62 (m, 1H, H de C2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 158.3, 148.1, 146.3, 136.9, 128.2 (c, $J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 127.5, 124.4 (c, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 123.3 (c, $J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz), 113.1, 111.8, 107.8, 54.4, 50.7, 48.4, 43.6, 39.2, 38.2. IE^+ : calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{F}_3$ (M) $^+$: 364.1286. Encontrada: 364.1291.

4.4 Asignación de protones y determinación de la configuración mediante ^1H -RMN COSY y nOe

Sustrato 28

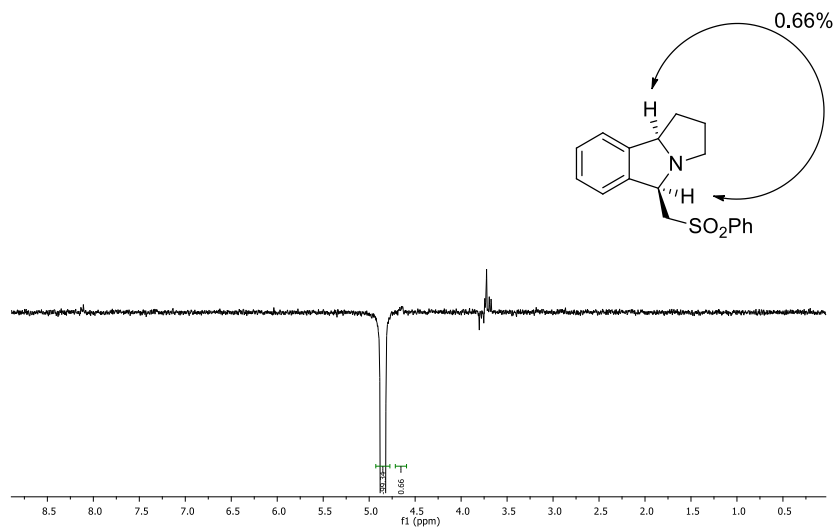


Sustrato 31

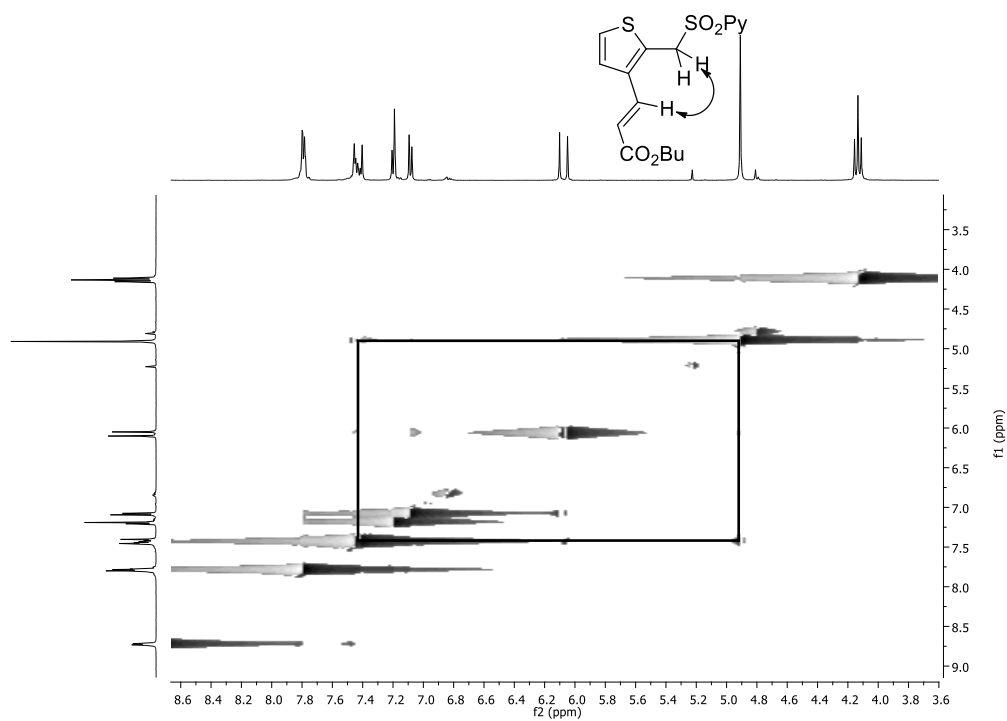


Parte experimental

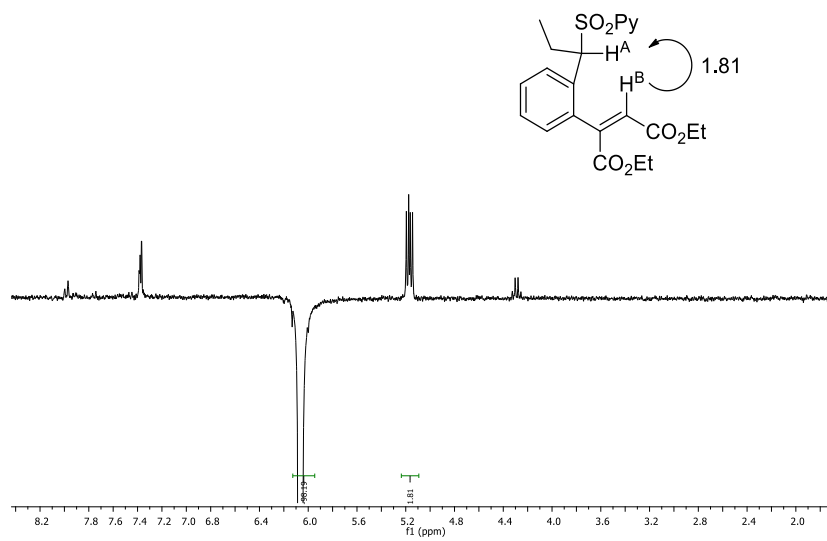
Sustrato 33



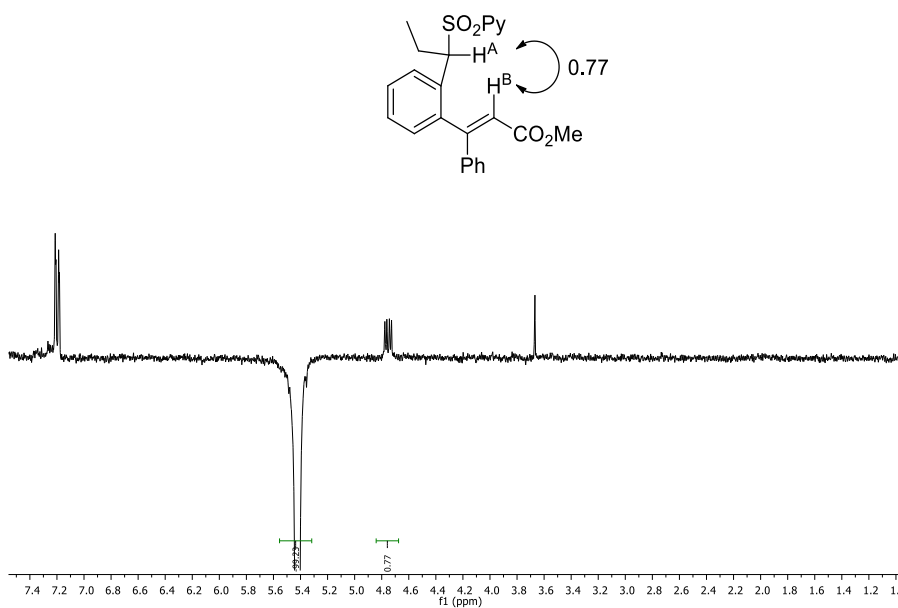
Sustrato 88



Sustrato 100

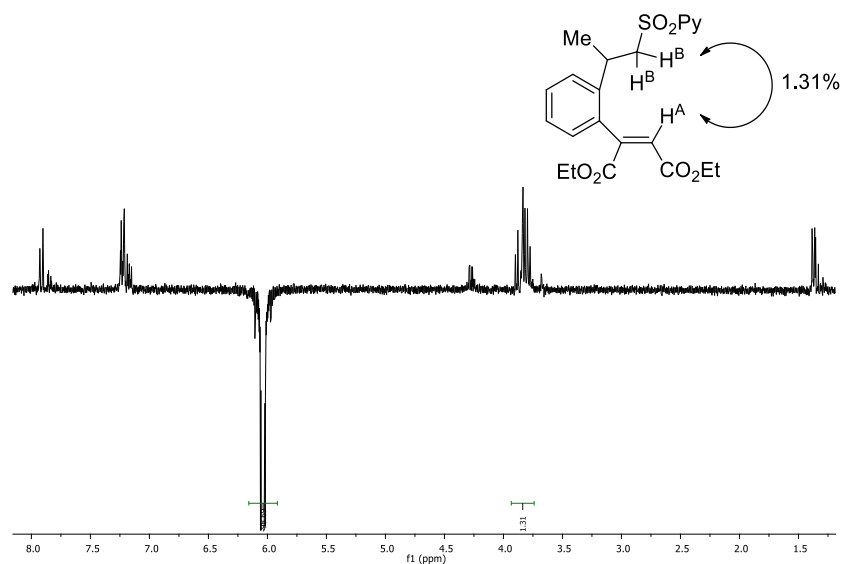


Sustrato 101

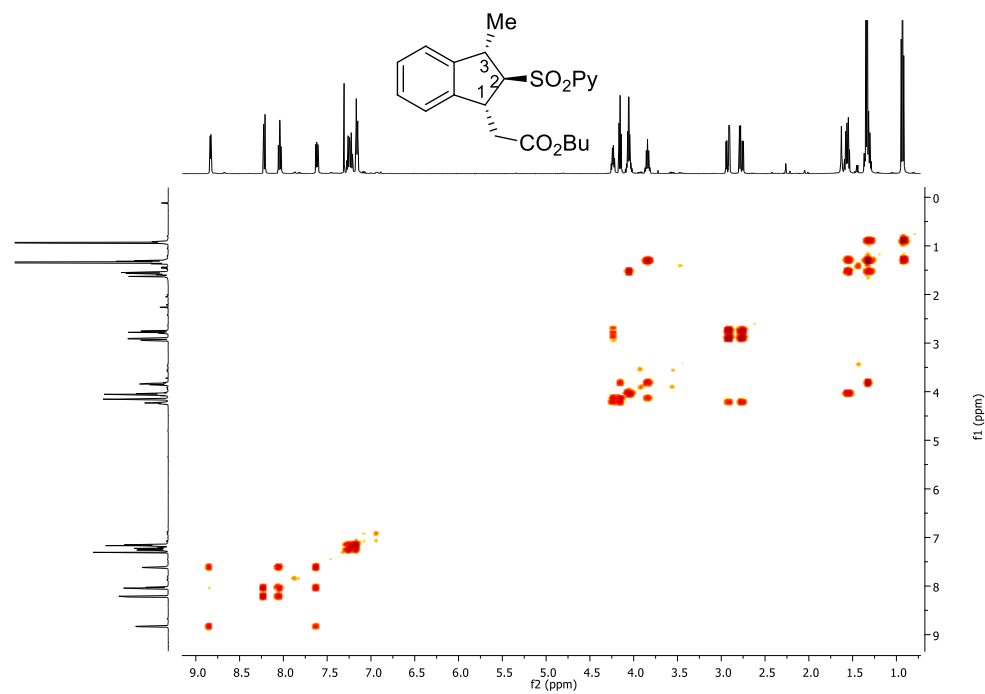


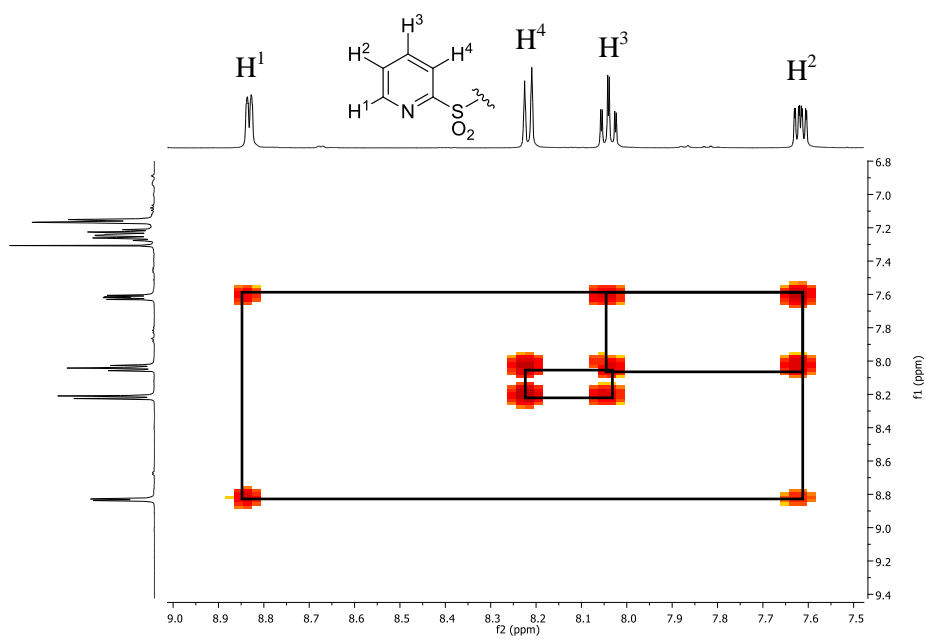
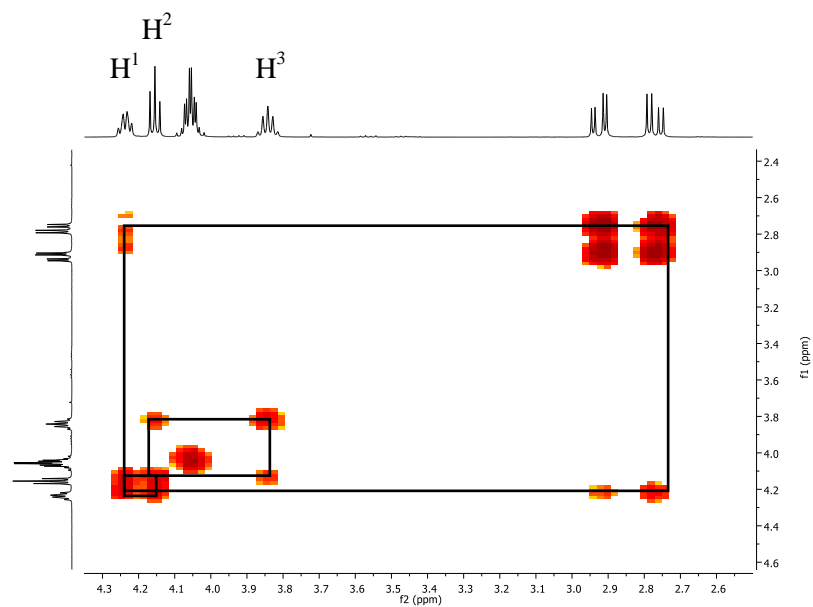
Parte experimental

Sustrato 121

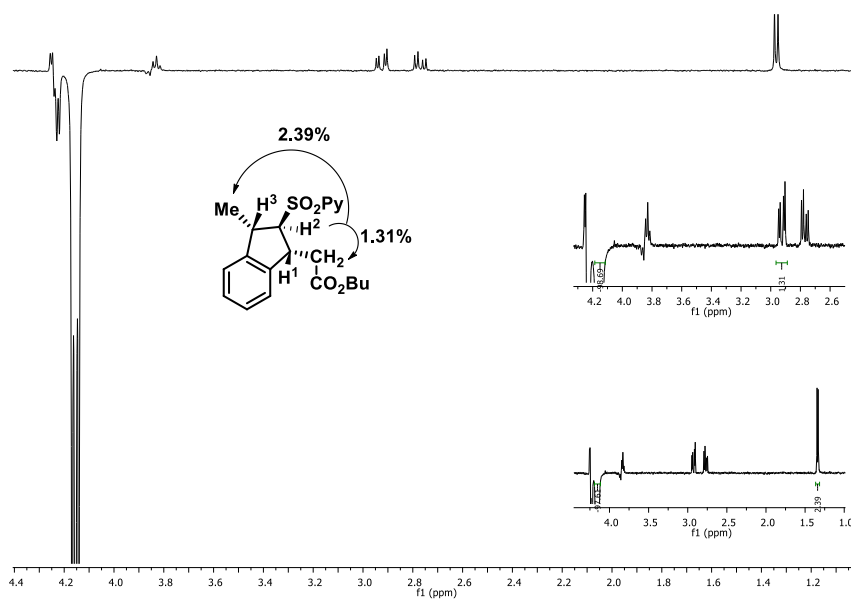
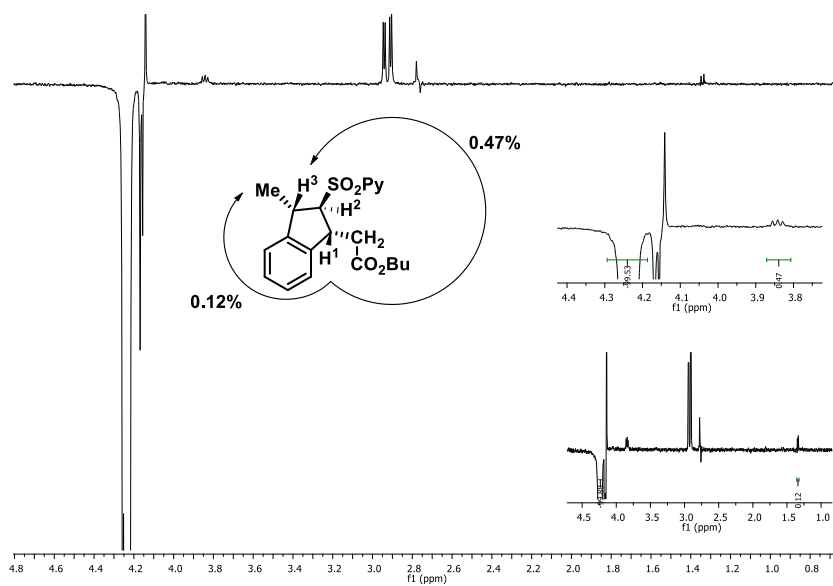


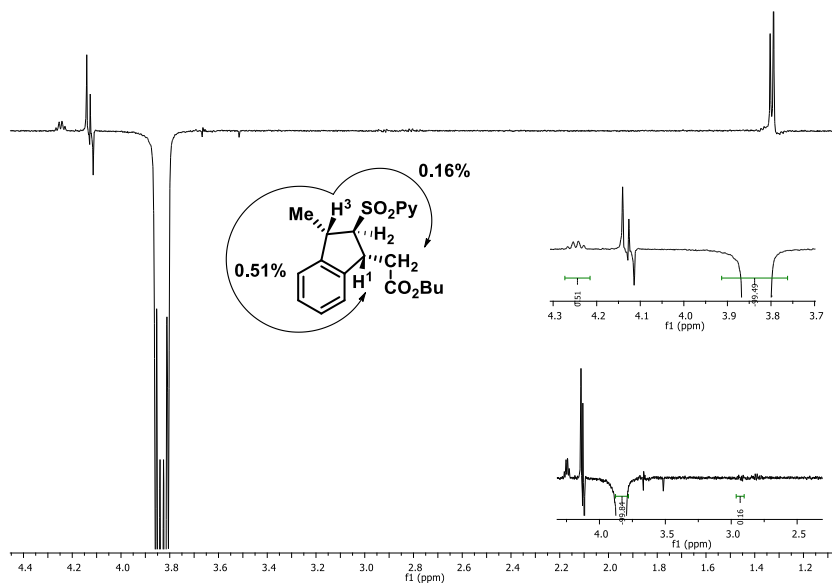
Sustrato 164



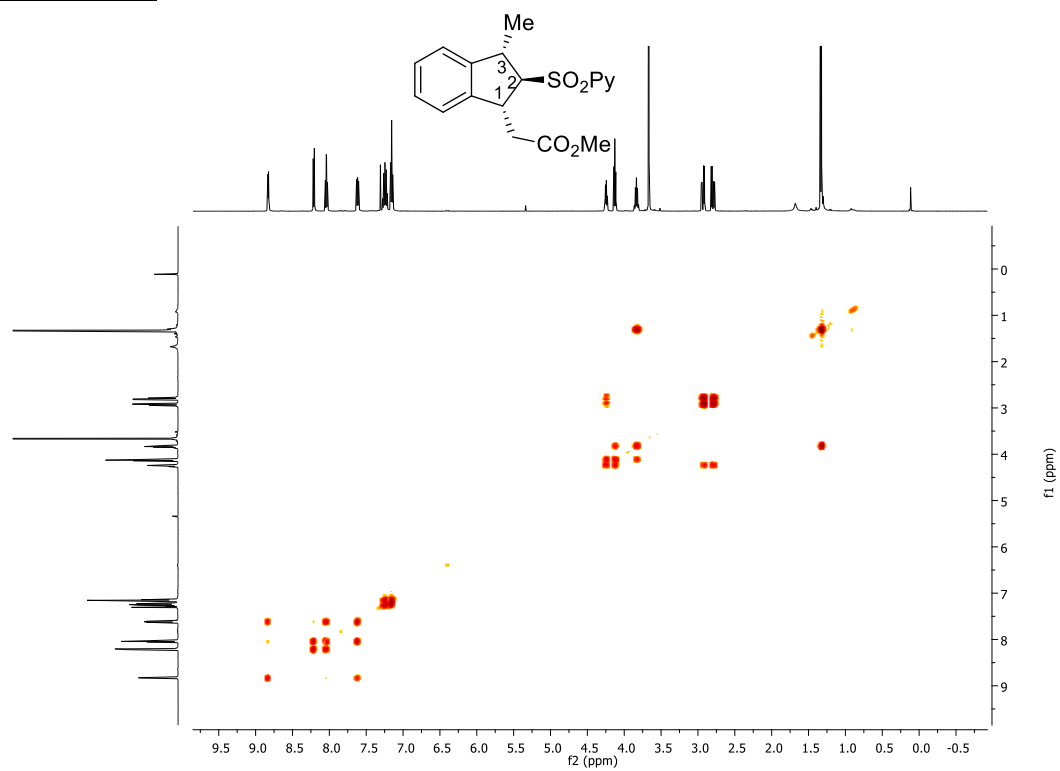


Parte experimental

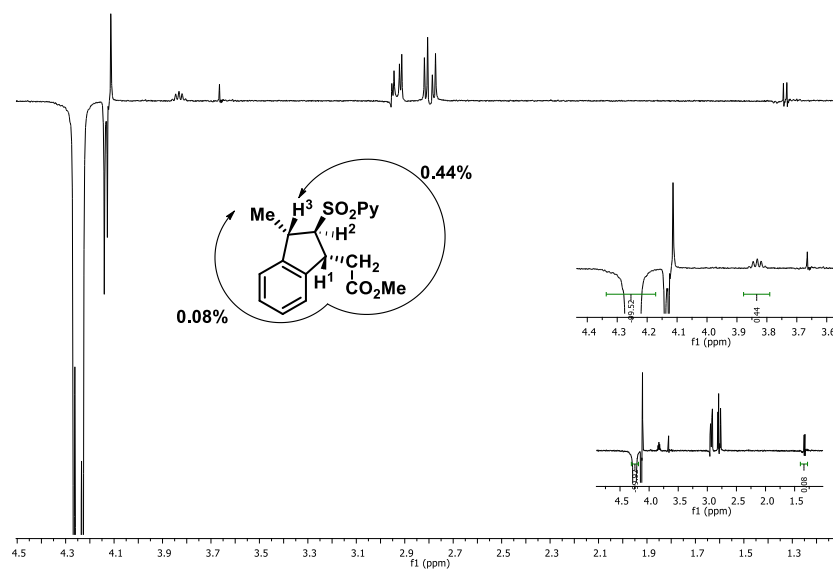
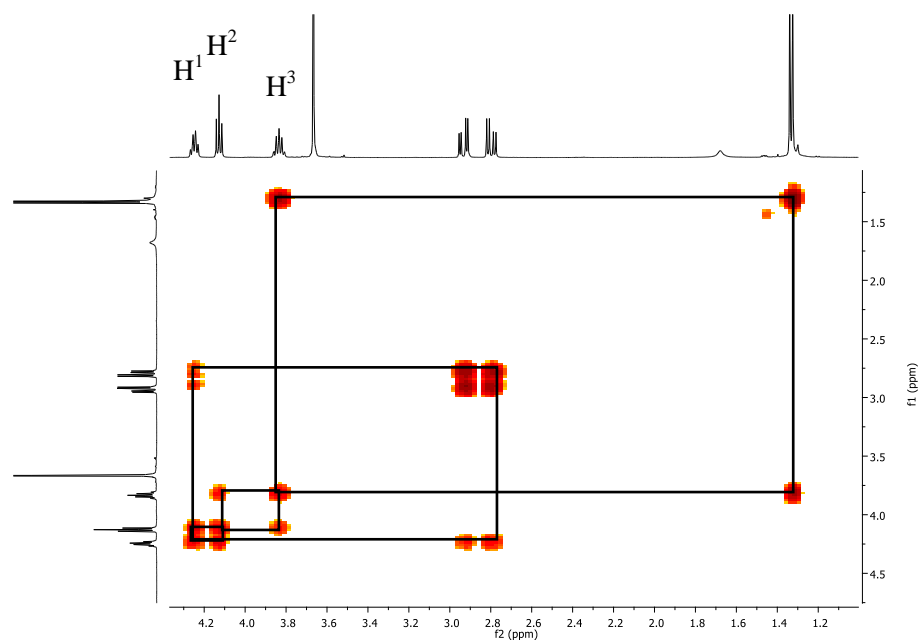


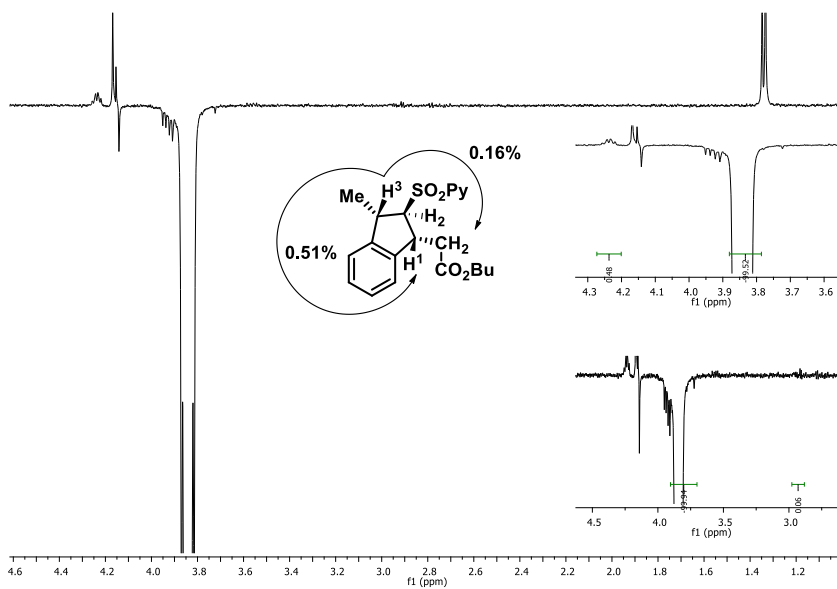
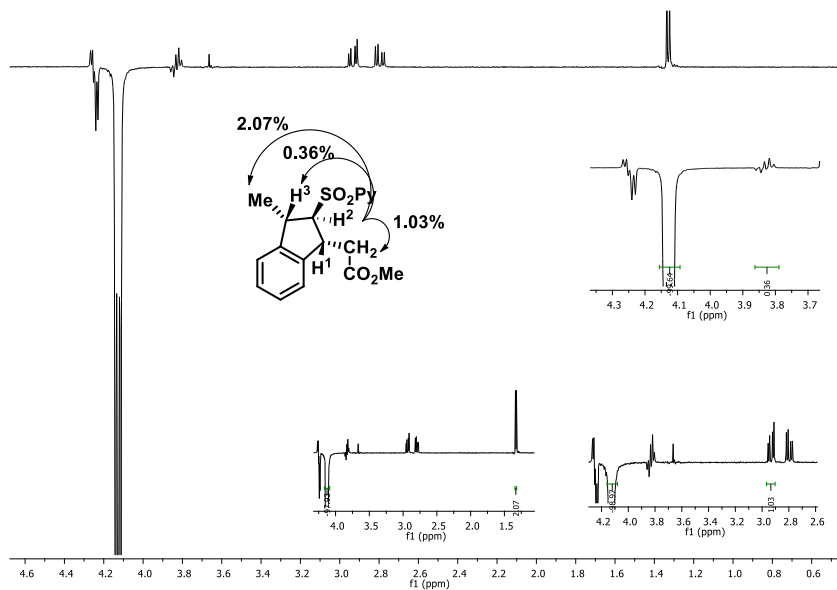


Sustrato 165



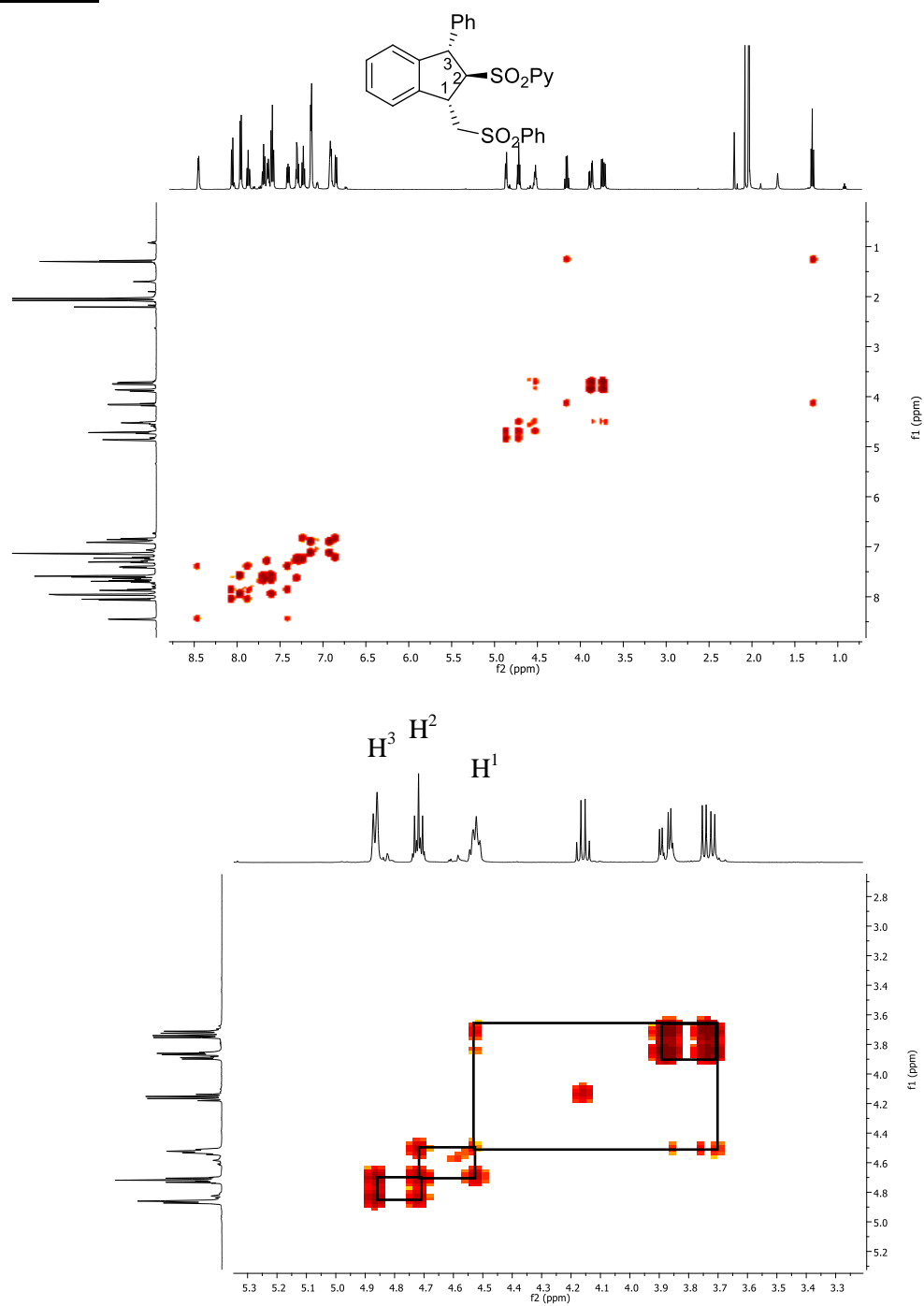
Parte experimental

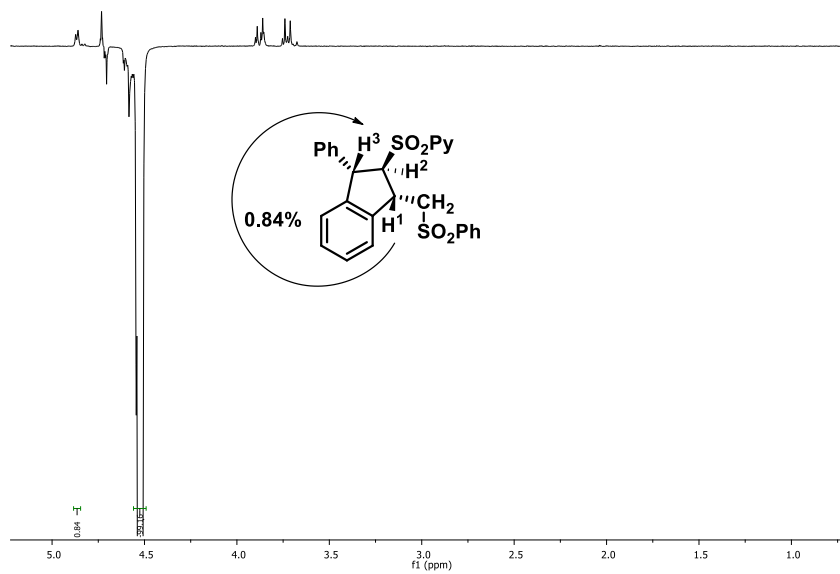
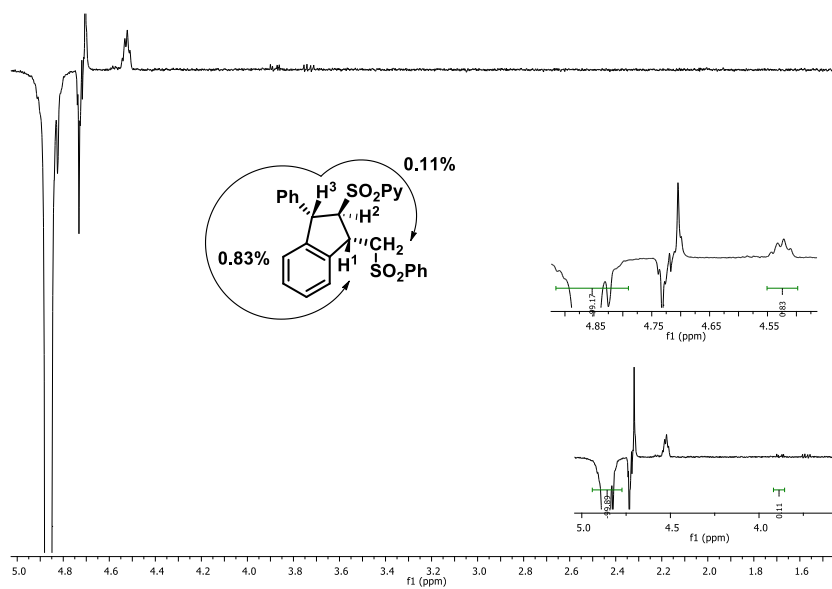




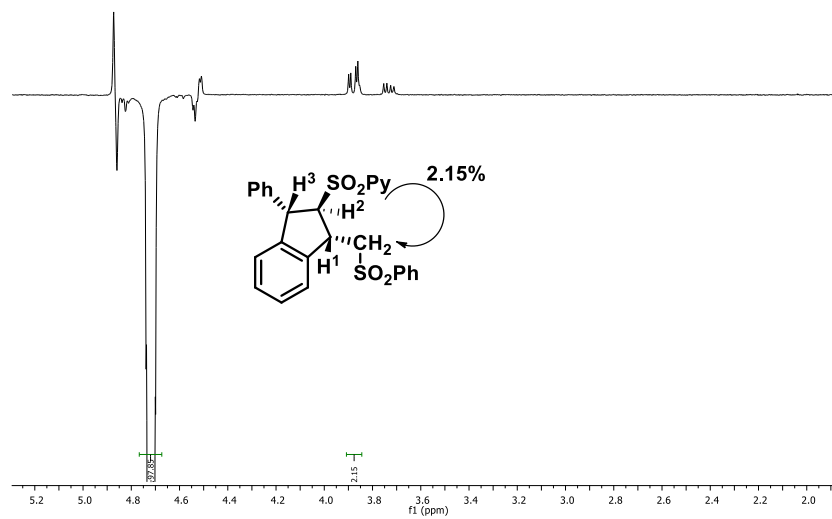
Parte experimental

Sustrato 174

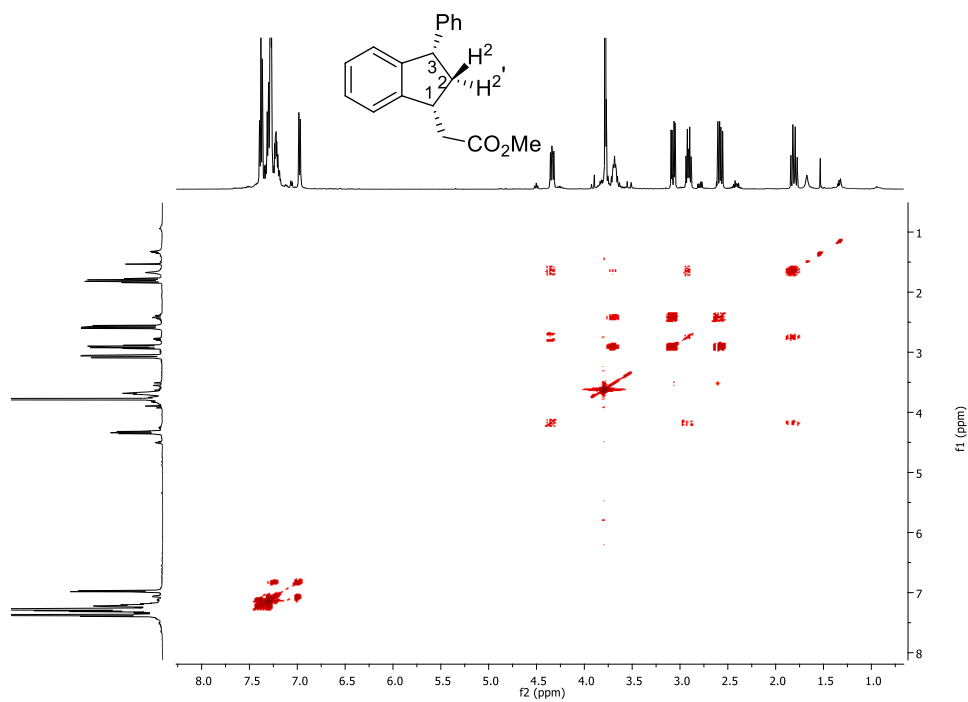


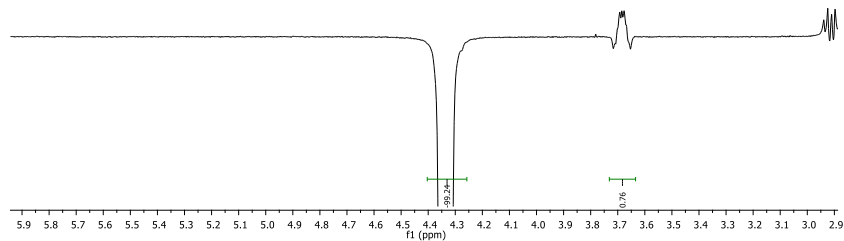
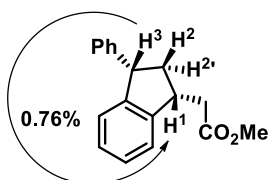
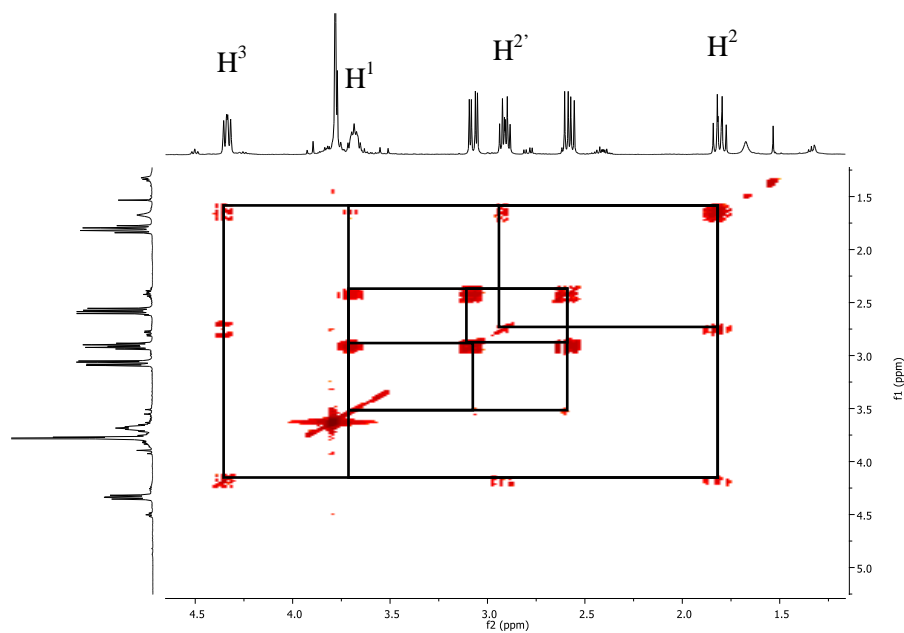


Parte experimental



Sustrato 191





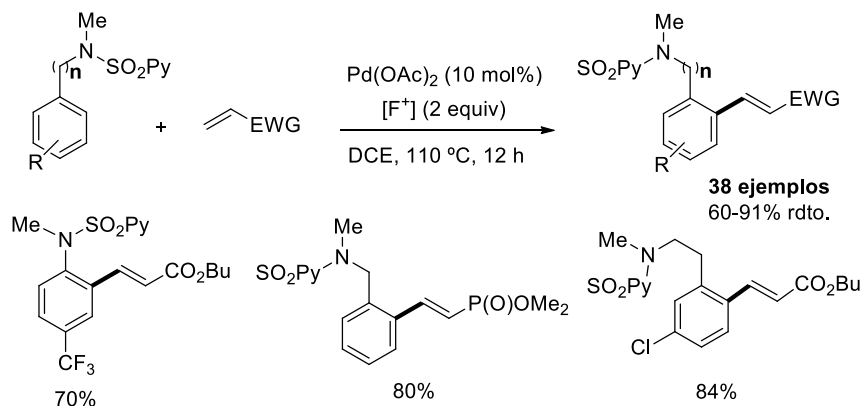
ANEXO I:

***ESTUDIOS MECANÍSTICOS PRELIMINARES SOBRE LA REACCIÓN DE
ALQUENILACIÓN DE ANILINAS Y ALQUIL ARIL AMINAS***

ANEXO I: Estudios mecanísticos preliminares sobre la reacción de olefinación C–H de anilinas y aril alquil aminas

Una parte del trabajo desarrollado durante la presente Tesis Doctoral se enmarca dentro de nuestros esfuerzos por lograr un mayor entendimiento mecanístico de la reacción de olefinación C–H catalizada por paladio en sustratos relacionados con los descritos en los capítulos 2 y 3 de esta Memoria y que habían sido preparados con anterioridad por nuestro grupo investigador.

Como se ha comentado en la introducción de esta Memoria, en 2011 nuestro grupo describió la reacción de *orto*-alquenilación catalizada por paladio de *N*-(2-piridil)sulfonyl anilinas y aril alquil aminas con alquenos deficientes de electrones.⁵⁴ Además de una elevada tolerancia en cuanto a la sustitución en el alqueno y en el derivado de anilina, uno de los aspectos más destacables de este sistema catalítico resultó ser una inusualmente elevada flexibilidad estructural: no solo los derivados de anilina ($n = 0$), sino también derivados de bencilamina ($n = 1$), fenetilamina ($n = 2$) y γ -fenilpropilamina ($n = 3$) resultaron ser sustratos adecuados para esta transformación (Esquema A.1). Los correspondientes productos de olefinación se obtuvieron con elevado rendimiento (habitualmente superiores al 70%) y generalmente completa selectividad *orto*.



Esquema A.1

⁵⁴A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

Esta elevada versatilidad en la distancia del enlace C–H reactivo con respecto al grupo director, que permite incluso la activación de posiciones remotas, contrasta con la gran mayoría de precedentes bibliográficos en los que la asistencia del grupo director está muy limitada por el tamaño del metalaciclo intermedio, quedando generalmente restringido a anillos de cinco o seis eslabones. En nuestro caso, asumiendo una coordinación del metal al nitrógeno piridínico del grupo SO₂Py, la funcionalización de los derivados de anilina que poseen la cadena conectora más pequeña ($n = 0$) implicaría la formación de un paladaciclo de siete miembros,¹³² mientras que los derivados homólogos de bencilamina, fenetilamina, y γ -fenilpropilamina evolucionarían a través de paladaciclos superiores cuya participación en procesos de funcionalización C–H catalítica apenas cuenta con precedentes bibliográficos.

Intrigados por este comportamiento y para arrojar luz al mecanismo de esta reacción, decidimos llevar a cabo algunos estudios mecanísticos. Dentro de este contexto, se ha establecido una colaboración con el profesor Peter Fristrup (Universidad Técnica de Dinamarca) para la realización de cálculos computacionales. Aunque este estudio mecanístico continúa en curso, a continuación se comentan los resultados más relevantes, tanto teóricos como experimentales.

A.1. Estudios computacionales

En concordancia con trabajos anteriores relativos a estudios mecanísticos de reacciones catalizadas por paladio¹⁴⁵ se empleó la teoría funcional de la densidad (DFT) en combinación con la función M06, incorporada en Jaguar.^{146,147} Se utilizó el grupo de bases LACVP*, lo que implica un grupo de bases 6-31G* para átomos ligeros y un núcleo potencial efectivo

¹³² Aunque escasos, existen algunos precedentes de funcionalización C–H a través de paladaciclos intermedios de 7 eslabones, véase: a) Q. Wang, J. Han, C. Wang, J. Zhang, Z. Huang, D. Shi, Y. Zhao, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4962; b) K. Guo, X. Chen, M. Guan, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1802.

¹⁴⁵ a) X. Bantreil, G. Prestat, A. Moreno, D. Madec, P. Fristrup, P.-O. Norrby, P. S. Pregosin, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2885; b) P. Fristrup, M. Ahlquist, D. Tanner, P. -O. Norrby, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 12862; c) N. Svensen, P. Fristrup, D. Tanner, P. -O. Norrby, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2631; d) P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P. -O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5352.

¹⁴⁶ Jaguar, versión 7.5, desarrollo 207, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2008.

¹⁴⁷ Aunque en los últimos años es cada vez más frecuente el uso de la función B3LYP, ésta no describe de manera adecuada las interacciones que no son de enlace entre átomos. Para evitar esta deficiencia, se ha elegido la función M06, descrita por Truhlar y colaboradores, debido a que ha sido optimizada especialmente para sistemas organometálicos: a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157; c) B. B. Averkiev, Y. Zha, D. G. Truhlar, *J. Mol. Cat. A*, **2010**, 324, 80.

(ECP) para el Pd¹⁴⁸. El efecto de la solvatación se tuvo en cuenta mediante cálculos de energía de solvatación de un solo punto utilizando campo polarizado auto-consistente de Boltzmann¹⁴⁹ (PB-SCRF) con parámetros adecuados para el 1,2-dicloroetano (constante dieléctrica: 10,65, radio: 2.51 Å).

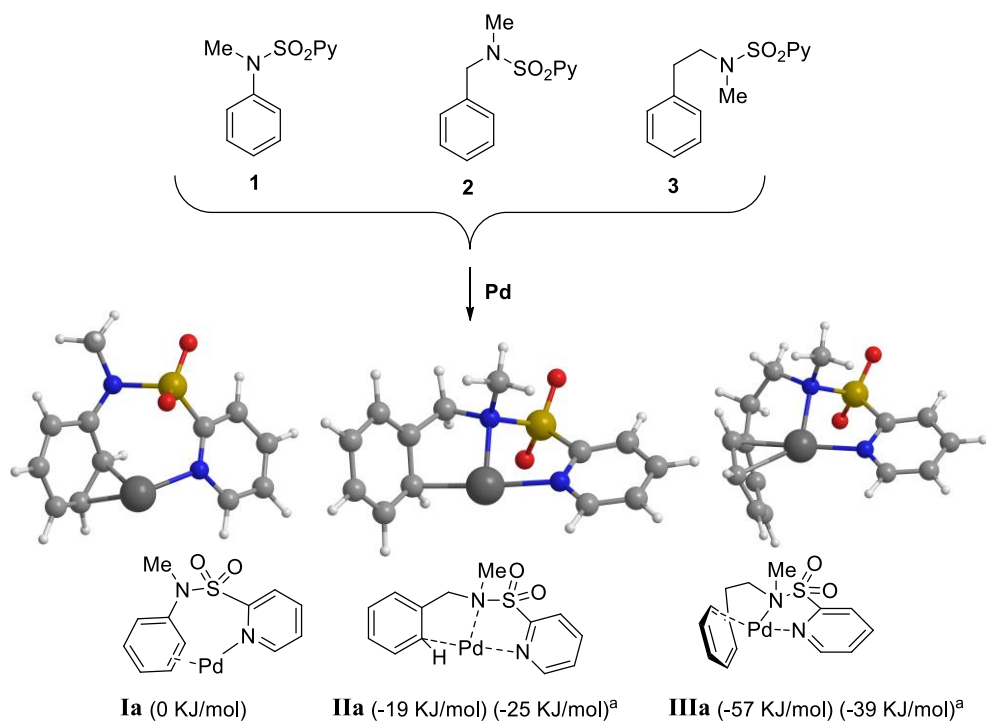
Inicialmente se optó por estudiar la estabilidad de los complejos de paladio de los derivados de anilina, bencilamina y fenetilamina en su estado fundamental. Para ello se modelaron los sustratos **1**, **2** y **3** y se sometieron a una búsqueda conformacional usando el campo de fuerza OPLS-2005¹⁵⁰ en MacroModel.¹⁵¹ Se modelaron los complejos de paladio de varias conformaciones de baja energía y se optimizaron totalmente utilizando DFT/M06. Al realizar una comparación isodésmica de las energías calculadas se encontró que la estabilidad de los complejos de paladio aumenta al aumentar la longitud del conector entre el arilo y el grupo director. El complejo del derivado de bencilamina (**IIa**) resultó ser 19 KJ/mol más estable que el del derivado de anilina (**Ia**), mientras que el complejo del derivado de fenetilamina (**IIIa**) era 57 KJ/mol más estable que **Ia**. La introducción de acetato en las vacantes coordinativas de los complejos **Ia-IIIa** y la realización posterior de una comparación isodésmica reveló una tendencia similar. **IIa** es favorable frente a **Ia** en 25 KJ/mol, mientras que **IIIa** es 39 KJ/mol más estable que **Ia**. A continuación se muestran las estructuras y las energías relativas de los tres complejos de paladio (**Ia**, **IIa** y **IIIa**) que se observaron con los cálculos DFT (Figura A.1).

¹⁴⁸ LACVP* usa el grupo de bases 6-31G* para todos los átomos ligeros, y el Hay-Wadt ECP y grupo de bases para el Pd: P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299.

¹⁴⁹ a) B. Marten, K. Kim, C. Cortis, R. A. Friesner, R. B. Murphy, M. N. Ringnalda, D. Sitkoff, B. Honig, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 11775; b) D. J. Tannor, B. Marten, R. Murphy, R. A. Friesner, D. Sitkoff, A. Nicholls, M. Ringnalda, W. A. Goddard, B. Honig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11875.

¹⁵⁰ G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives, W. J. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B.* **2001**, 105, 6474.

¹⁵¹ MacroModel v. 7.2 de Schrödinger Inc.: F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caulfield, G. Chang, T. Hendrickson, W.C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 440.



^a Valores al saturar las vacantes de coordinación con acetato

Figura A.1: Estructuras para los complejos de paladio, sin acetato en la vacante de coordinación, formados por *N*-fenil (izquierda, Ia), *N*-bencil (centro, IIa) y *N*-fenetilamina (derecha, IIIa).

El cálculo computacional continuó analizando todos los posibles isómeros que pueden originarse por activación C–H de los complejos inicialmente formados (**Ia-IIIa**). Estos intermedios son paladaciclos en los que después de la activación C–H, la molécula de AcOH se coordinaría de forma débil al paladio y se disocia del complejo. A continuación se muestran las estructuras intermedias de los paladaciclos formados después de la activación C–H, **Ib**, **IIb** y **IIIb** (Figura A.2).

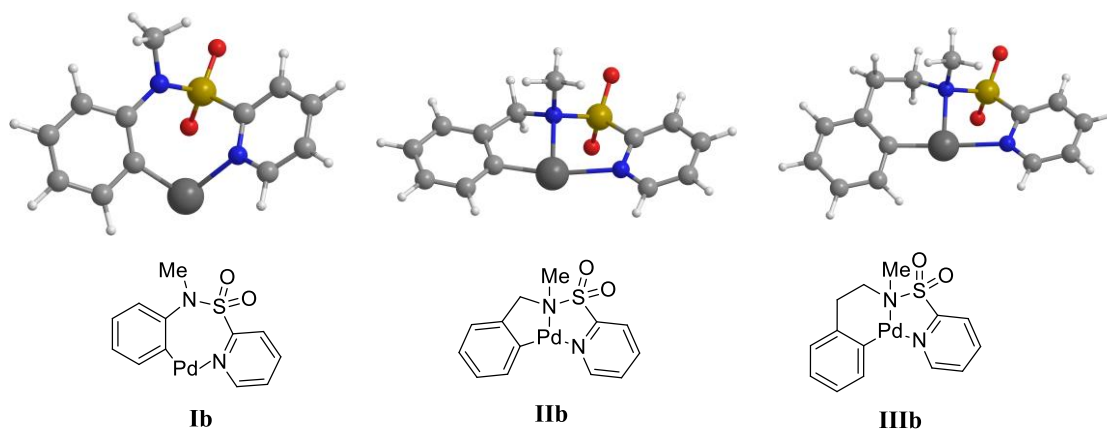
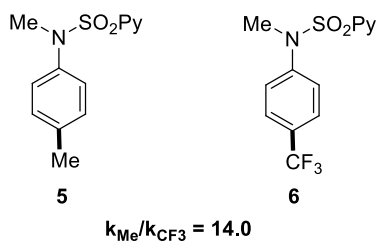


Figura A.2: Estructuras de los posibles paladadiclos intermedios formados con la *N*-fenill (izquierda, **Ib), *N*-bencil (centro, **IIb**) y *N*-fenetilanilina (derecha, **IIIb**). El AcOH ha sido omitido por claridad.**

Los paladadiclos resultantes se coordinarían a la olefina empleada en la reacción. En esta etapa, la tendencia se invierte y aquí los sustratos con una cadena conectora mayor son menos favorables. Por ejemplo, el complejo **Ib** está favorecido en 82 KJ/mol sobre **IIb** y en 48 KJ/mol sobre **IIIb** en la etapa de coordinación de la olefina al paladio. Esta tendencia puede explicarse por el impedimento estérico del sustrato, ya que **IIb** y **IIIb** presentan tres sitios de coordinación mientras que el sustrato **Ib** solo ocupa dos sitios de coordinación. Por lo tanto, estos cálculos sugieren que los sustratos de tipo anilina deberían ser más reactivos en la etapa de inserción.

Por otro lado, para evaluar la influencia en la reacción de la naturaleza electrónica del anillo aromático, se llevó a cabo una comparación isodésmica entre dos diferentes sustratos coordinados al paladio, uno de ellos con un sustituyente *p*-Me (sustrato **5**) y el otro *p*-CF₃ sustituido (sustrato **6**, Esquema A.2). Teniendo en cuenta la coordinación extra a un grupo acetato, se observó que el sustrato *p*-Me sustituido coordinado al metal es 8 kJ/mol más estable, por lo que utilizando la ecuación de Boltzmann se calculó una proporción 14:1 a favor del producto de alquienilación con el sustituyente dador de electrones en posición *para*.

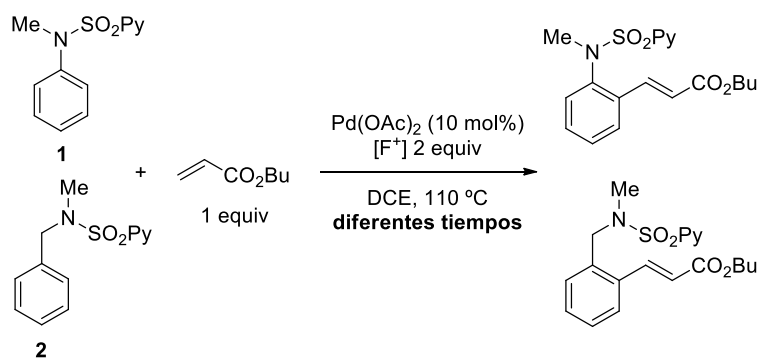


Esquema A.2

A.2. Estudios experimentales

Influencia del tamaño del paladaciclo intermedio

Para estudiar de forma comparada la reactividad de las series de anilina y bencilamina se estudió por separado y a distintos tiempos la reacción de los sustratos **1** y **2** con acrilato de butilo bajo las condiciones estándar de reacción (Esquema A.3). La Figura A.3 muestra una representación de la conversión (%) frente al tiempo (min) que refleja claramente que el derivado de anilina es significativamente más reactivo que el de bencilamina, lo que está de acuerdo con los estudios teóricos.



Esquema A.3

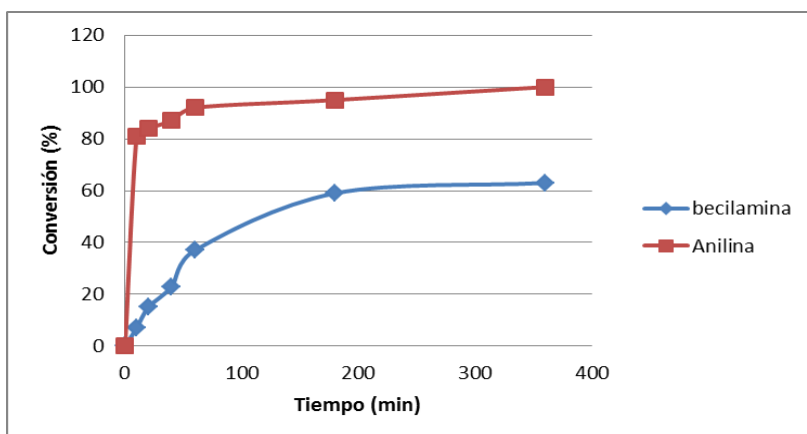
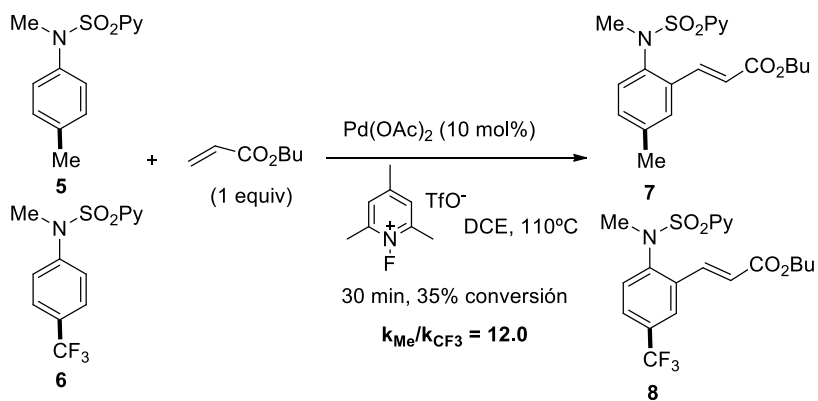


Figura A.3: Representación de la conversión (%) frente al tiempo (min) en la reacción de los derivados de anilina (1) y bencilamina (2) con acrilato de butilo.

Influencia de los efectos electrónicos en el areno

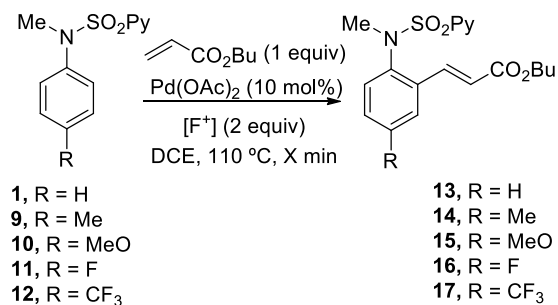
A continuación se realizó el experimento competitivo intermolecular, consistente en la reacción de una mezcla equimolecular de dos derivados de *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonil anilina con propiedades electrónicas muy diferentes con acrilato de butilo: el sustrato *p*-metil sustituido **5** y el *p*-trifluorometil sustituido **6**. El estudio teórico había predicho en este paso que el sustrato más rico en electrones (**5**) debería reaccionar más rápido que el trifluorometil-sustituido con una velocidad $k_{Me}/k_{CF_3} = 14.0$. Para nuestra satisfacción, el resultado experimental fue muy parecido, obteniéndose una mezcla 12:1 de los productos **7/8**, muy selectiva a favor del producto de olefinación de la anilina más rica en electrones ($k_{Me}/k_{CF_3} = 12.0$, Esquema A.4).¹⁵²

¹⁵² Estos experimentos están recogidos en la Tesis Doctoral de Alfonso García Rubia, presentada en nuestro grupo de investigación en el año 2012.



Esquema A.4

Para llevar a cabo un estudio más completo sobre la influencia de los efectos electrónicos del anillo aromático reactivo, nos propusimos realizar un perfil cinético individual de conversión (%) frente al tiempo (min) en la reacción de varios derivados de anilina con diferente sustitución en la posición *para* del anillo aromático (R). Los resultados de este estudio se recogen en la Figura A.4 e indican que los sustratos portadores de grupos dadores de electrones son más reactivos que los portadores de grupos atractores de electrones.



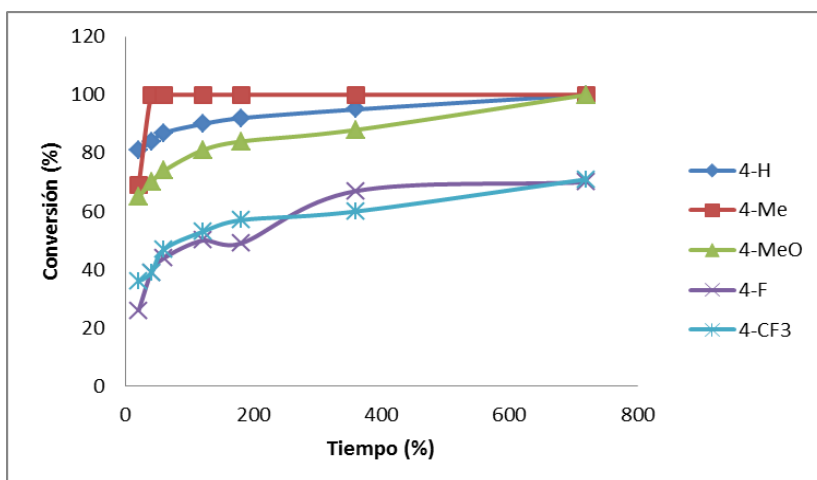


Figura A.4: Reacción a diferentes tiempos con anilinas *p*-sustituidas

ANEXO II:
DIFRACCIÓN DE RAYOS X

ANEXO II-A: Difracción de rayos X del compuesto 167

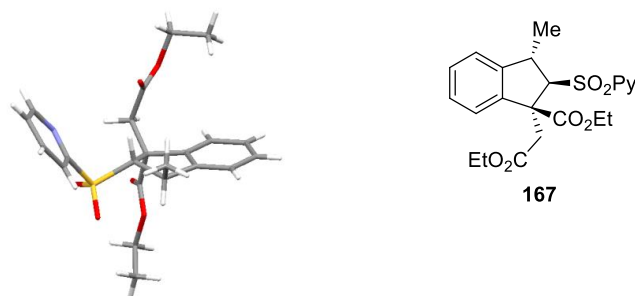


Table 1: sample and crystal data for compound 167.

Chemical formula	C ₂₂ H ₂₅ NO ₆ S
Formula weight	431.49
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.12 x 0.24 x 0.28 mm
Crystal habit	clear colourless prismatic
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 2 ₁ /c 1
Unit cell dimensions	a = 16.5819(16) Å α = 90° b = 8.2793(9) Å β = 102.112(3)° c = 16.2492(14) Å γ = 90°
Volume	2181.1(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.314 Mg/cm ³
Absorption coefficient	0.186 mm ⁻¹
F(000)	912

Table 2: data collection and structure refinement for compound 167.

Theta range for data collection	2.76 to 25.35°
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -9 ≤ k ≤ 9, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	34203
Independent reflections	3949 [R(int) = 0.0479]
Coverage of independent reflections	99.3%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9780 and 0.9497

Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	3949 / 0 / 274
Goodness-of-fit on F^2	1.009
Final R indices	2817 data; $I > 2\sigma(I)$ $R1 = 0.0444$, $wR2 = 0.1066$ all data $R1 = 0.0705$, $wR2 = 0.1233$
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0524P)^2 + 1.1130P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Largest diff. peak and hole	0.250 and -0.215 $e\text{\AA}^{-3}$
R.M.S. deviation from mean	0.039 $e\text{\AA}^{-3}$

Table 3: atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 167.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C1	0.4903(3)	0.2319(5)	0.0452(2)	0.1011(12)
C2	0.5654(2)	0.1520(6)	0.0629(3)	0.0979(12)
C3	0.5815(2)	0.0426(5)	0.1238(3)	0.0962(12)
C4	0.52313(17)	0.0145(4)	0.1703(2)	0.0731(8)
C5	0.45107(15)	0.0992(3)	0.15152(16)	0.0550(6)
C6	0.30035(13)	0.9409(2)	0.14830(13)	0.0380(5)
C7	0.20968(13)	0.0020(2)	0.13275(12)	0.0371(5)
C8	0.16259(13)	0.8431(2)	0.11945(12)	0.0373(5)
C9	0.07915(14)	0.8227(3)	0.08879(14)	0.0474(6)
C10	0.04693(16)	0.6679(3)	0.08427(16)	0.0571(6)
C11	0.09756(17)	0.5384(3)	0.11066(16)	0.0586(7)
C12	0.18086(15)	0.5582(3)	0.14139(15)	0.0502(6)
C13	0.21362(13)	0.7128(3)	0.14574(13)	0.0395(5)
C14	0.30221(14)	0.7630(3)	0.17780(14)	0.0431(5)
C15	0.36394(15)	0.6599(3)	0.14383(17)	0.0601(7)
C16	0.18689(14)	0.0822(3)	0.20951(14)	0.0431(5)
C17	0.2123(2)	0.0819(4)	0.35788(16)	0.0816(10)
C18	0.2672(3)	0.0019(5)	0.42771(19)	0.1175(15)
C19	0.18766(15)	0.1177(3)	0.05724(13)	0.0447(5)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C20	0.18904(15)	0.0386(3)	0.97471(14)	0.0467(6)
C21	0.1115(2)	0.9845(4)	0.83735(17)	0.0808(9)
C22	0.0773(3)	0.8227(5)	0.8341(2)	0.1100(13)
N1	0.43108(16)	0.2050(3)	0.08998(17)	0.0771(7)
O1	0.33706(11)	0.2257(2)	0.21971(12)	0.0662(5)
O2	0.41469(12)	0.9899(3)	0.28798(11)	0.0748(6)
O3	0.13944(11)	0.1918(2)	0.20638(11)	0.0623(5)
O4	0.22300(10)	0.00737(19)	0.28010(9)	0.0524(4)
O5	0.24676(12)	0.9703(3)	0.95778(11)	0.0851(7)
O6	0.11830(11)	0.0553(2)	0.92088(10)	0.0626(5)
S1	0.37510(4)	0.07167(8)	0.21303(4)	0.0511(2)

Table 4: bond lengths (Å) for compound 167.

C1-N1	1.357(4)	C1-C2	1.386(5)
C1-H1	0.93	C2-C3	1.327(5)
C2-H2	0.93	C3-C4	1.366(5)
C3-H3	0.93	C4-C5	1.364(4)
C4-H4	0.93	C5-N1	1.318(4)
C5-S1	1.779(3)	C6-C14	1.547(3)
C6-C7	1.556(3)	C6-S1	1.808(2)
C6-H6	0.98	C7-C8	1.523(3)
C7-C16	1.529(3)	C7-C19	1.539(3)
C8-C9	1.379(3)	C8-C13	1.382(3)
C9-C10	1.385(3)	C9-H9	0.93
C10-C11	1.374(4)	C10-H10	0.93
C11-C12	1.376(3)	C11-H11	0.93
C12-C13	1.386(3)	C12-H12	0.93
C13-C14	1.510(3)	C14-C15	1.523(3)
C14-H14	0.98	C15-H15A	0.96
C15-H15B	0.96	C15-H15C	0.96
C16-O3	1.196(3)	C16-O4	1.330(3)
C17-O4	1.450(3)	C17-C18	1.456(4)
C17-H17A	0.97	C17-H17B	0.97
C18-H18A	0.96	C18-H18B	0.96
C18-H18C	0.96	C19-C20	1.497(3)
C19-H19A	0.97	C19-H19B	0.97

C20-O5	1.193(3)	C20-O6	1.315(3)
C21-C22	1.451(5)	C21-O6	1.461(3)
C21-H21A	0.97	C21-H21B	0.97
C22-H22A	0.96	C22-H22B	0.96
C22-H22C	0.96	O1-S1	1.4366(18)
O2-S1	1.4271(18)		

Table 5: bond angles (°) for compound 167.

N1-C1-C2	122.0(4)	N1-C1-H1	119.0
C2-C1-H1	119.0	C3-C2-C1	120.8(4)
C3-C2-H2	119.6	C1-C2-H2	119.6
C2-C3-C4	118.3(4)	C2-C3-H3	120.9
C4-C3-H3	120.9	C5-C4-C3	118.5(3)
C5-C4-H4	120.7	C3-C4-H4	120.7
N1-C5-C4	125.5(3)	N1-C5-S1	114.6(2)
C4-C5-S1	119.9(2)	C14-C6-C7	108.41(17)
C14-C6-S1	115.04(14)	C7-C6-S1	114.89(14)
C14-C6-H6	105.9	C7-C6-H6	105.9
S1-C6-H6	105.9	C8-C7-C16	106.48(17)
C8-C7-C19	113.34(17)	C16-C7-C19	108.82(17)
C8-C7-C6	101.01(16)	C16-C7-C6	113.86(17)
C19-C7-C6	113.06(17)	C9-C8-C13	121.3(2)
C9-C8-C7	127.05(19)	C13-C8-C7	111.61(18)
C8-C9-C10	118.6(2)	C8-C9-H9	120.7
C10-C9-H9	120.7	C11-C10-C9	120.2(2)
C11-C10-H10	119.9	C9-C10-H10	119.9
C10-C11-C12	121.4(2)	C10-C11-H11	119.3
C12-C11-H11	119.3	C11-C12-C13	118.8(2)
C11-C12-H12	120.6	C13-C12-H12	120.6
C8-C13-C12	119.8(2)	C8-C13-C14	112.33(18)
C12-C13-C14	127.9(2)	C13-C14-C15	113.56(19)
C13-C14-C6	101.57(17)	C15-C14-C6	113.1(2)
C13-C14-H14	109.4	C15-C14-H14	109.4
C6-C14-H14	109.4	C14-C15-H15A	109.5
C14-C15-H15B	109.5	H15A-C15-H15B	109.5
C14-C15-H15C	109.5	H15A-C15-H15C	109.5
H15B-C15-H15C	109.5	O3-C16-O4	124.3(2)

O3-C16-C7	124.6(2)	O4-C16-C7	110.98(18)
O4-C17-C18	108.4(2)	O4-C17-H17A	110.0
C18-C17-H17A	110.0	O4-C17-H17B	110.0
C18-C17-H17B	110.0	H17A-C17-H17B	108.4
C17-C18-H18A	109.5	C17-C18-H18B	109.5
H18A-C18-H18B	109.5	C17-C18-H18C	109.5
H18A-C18-H18C	109.5	H18B-C18-H18C	109.5
C20-C19-C7	113.34(18)	C20-C19-H19A	108.9
C7-C19-H19A	108.9	C20-C19-H19B	108.9
C7-C19-H19B	108.9	H19A-C19-H19B	107.7
O5-C20-O6	122.9(2)	O5-C20-C19	125.3(2)
O6-C20-C19	111.8(2)	C22-C21-O6	111.0(3)
C22-C21-H21A	109.4	O6-C21-H21A	109.4
C22-C21-H21B	109.4	O6-C21-H21B	109.4
H21A-C21-H21B	108.0	C21-C22-H22A	109.5
C21-C22-H22B	109.5	H22A-C22-H22B	109.5
C21-C22-H22C	109.5	H22A-C22-H22C	109.5
H22B-C22-H22C	109.5	C5-N1-C1	114.9(3)
C16-O4-C17	116.00(19)	C20-O6-C21	117.4(2)
O2-S1-O1	119.15(12)	O2-S1-C5	106.68(13)
O1-S1-C5	107.62(12)	O2-S1-C6	110.42(11)
O1-S1-C6	108.49(10)	C5-S1-C6	103.28(10)

Table 6: anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 167.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	0.124(3)	0.090(3)	0.096(3)	0.002(2)	0.038(2)	-0.029(2)
C2	0.074(3)	0.115(3)	0.115(3)	-0.039(3)	0.044(2)	-0.037(2)
C3	0.059(2)	0.120(3)	0.110(3)	-0.041(3)	0.018(2)	-0.005(2)
C4	0.0501(17)	0.084(2)	0.081(2)	-0.0212(16)	0.0040(15)	-0.0002(15)
C5	0.0459(14)	0.0554(16)	0.0609(16)	-0.0111(13)	0.0047(12)	-0.0118(12)
C6	0.0391(12)	0.0366(12)	0.0368(11)	-0.0018(9)	0.0044(9)	0.0006(9)
C7	0.0400(12)	0.0309(11)	0.0390(11)	0.0020(9)	0.0054(9)	0.0022(9)
C8	0.0430(12)	0.0330(11)	0.0358(11)	0.0014(9)	0.0084(9)	0.0006(10)
C9	0.0434(13)	0.0447(14)	0.0520(13)	0.0035(11)	0.0054(11)	0.0015(11)
C10	0.0468(14)	0.0557(16)	0.0662(16)	-0.0006(13)	0.0055(12)	-0.0105(13)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C11	0.0684(18)	0.0389(14)	0.0681(16)	-0.0020(12)	0.0133(14)	-0.0144(13)
C12	0.0600(16)	0.0324(13)	0.0565(14)	0.0028(10)	0.0082(12)	0.0034(11)
C13	0.0460(13)	0.0343(12)	0.0374(11)	0.0015(9)	0.0069(10)	0.0029(10)
C14	0.0466(13)	0.0367(12)	0.0424(12)	0.0010(10)	0.0012(10)	0.0059(10)
C15	0.0539(15)	0.0489(15)	0.0737(17)	-0.0026(13)	0.0049(13)	0.0161(12)
C16	0.0488(13)	0.0341(12)	0.0473(13)	0.0010(10)	0.0121(11)	0.0015(11)
C17	0.119(3)	0.083(2)	0.0454(15)	-0.0081(14)	0.0236(16)	0.024(2)
C18	0.163(4)	0.135(3)	0.0495(18)	-0.007(2)	0.011(2)	0.050(3)
C19	0.0517(13)	0.0346(12)	0.0469(13)	0.0064(10)	0.0082(11)	0.0047(10)
C20	0.0485(14)	0.0480(14)	0.0438(13)	0.0106(10)	0.0101(11)	0.0033(11)
C21	0.091(2)	0.098(3)	0.0471(16)	-0.0052(15)	-0.0004(15)	-0.0041(19)
C22	0.115(3)	0.117(3)	0.100(3)	-0.037(2)	0.028(2)	-0.027(3)
N1	0.0759(17)	0.0767(17)	0.0832(17)	0.0046(14)	0.0272(14)	-0.0109(14)
O1	0.0633(11)	0.0479(10)	0.0902(13)	-0.0256(9)	0.0222(10)	-0.0097(9)
O2	0.0681(12)	0.0931(15)	0.0518(11)	0.0033(10)	-0.0133(9)	-0.0122(11)
O3	0.0758(12)	0.0509(10)	0.0638(11)	-0.0003(8)	0.0227(9)	0.0230(10)
O4	0.0687(11)	0.0495(10)	0.0394(9)	-0.0009(7)	0.0122(8)	0.0111(8)
O5	0.0628(12)	0.137(2)	0.0547(11)	-0.0119(12)	0.0101(10)	0.0323(13)
O6	0.0564(11)	0.0789(13)	0.0479(10)	0.0011(9)	0.0005(8)	0.0068(9)
S1	0.0473(4)	0.0529(4)	0.0503(4)	-0.0091(3)	0.0037(3)	-0.0076(3)

Table 7: hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 167.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H1	0.4801	1.3062	0.0013	0.121
H2	0.6050	1.1753	0.0317	0.117
H3	0.6312	0.9866	0.1346	0.115
H4	0.5324	0.9393	0.2138	0.088
H6	0.3150	0.9387	0.0929	0.046
H9	0.0452	0.9112	0.0715	0.057
H10	-0.0091	0.6516	0.0633	0.069
H11	0.0751	0.4351	0.1077	0.07
H12	0.2145	0.4696	0.1589	0.06
H14	0.3152	0.7593	0.2394	0.052
H15A	0.3597	0.5497	0.1609	0.09
H15B	0.4188	0.6989	0.1657	0.09

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H15C	0.3522	0.6660	0.0835	0.09
H17A	0.1555	1.0708	0.3636	0.098
H17B	0.2254	1.1960	0.3576	0.098
H18A	0.2546	0.8886	0.4268	0.176
H18B	0.2598	1.0478	0.4799	0.176
H18C	0.3234	1.0165	0.4225	0.176
H19A	0.1331	1.1617	0.0552	0.054
H19B	0.2264	1.2070	0.0656	0.054
H21A	0.0763	1.0519	-0.2041	0.097
H21B	0.1656	0.9806	-0.1764	0.097
H22A	0.1130	0.7550	-0.1261	0.165
H22B	0.0726	0.7794	-0.2216	0.165
H22C	0.0238	0.8265	-0.1523	0.165

ANEXO II-B: Difracción de rayos X del compuesto 179

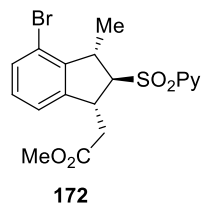
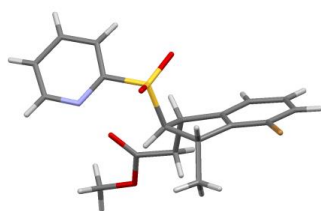


Table 1: sample and crystal data for compound 172.

Identification code	PabloDomingo01526
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₄ S
Formula weight	424.30
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.02 x 0.07 x 0.16 mm
Crystal habit	clear colourless prismatic
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 5.9369(2) Å α = 80.884(2)° b = 7.6745(2) Å β = 87.230(2)° c = 20.2767(7) Å γ = 77.183(2)°
Volume	889.38(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.584 Mg/cm ³
Absorption coefficient	2.451 mm ⁻¹
F(000)	432

Table 2: data collection and structure refinement for compound 172.

Theta range for data collection	2.03 to 25.35°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	26065
Independent reflections	3242 [R(int) = 0.0492]
Coverage of independent reflections	99.5%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9526 and 0.6951
Structure solution technique	direct methods

Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	3242 / 0 / 228
Goodness-of-fit on F^2	1.024
Final R indices	2235 data; $I > 2\sigma(I)$ $R1 = 0.0384$, $wR2 = 0.0815$ all data $R1 = 0.0714$, $wR2 = 0.1013$
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0394P)^2 + 0.8933P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Largest diff. peak and hole	0.500 and -0.576 $e\text{\AA}^{-3}$
R.M.S. deviation from mean	0.061 $e\text{\AA}^{-3}$

Table 3: atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 172.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Br1	0.44120(11)	0.70699(8)	0.44273(3)	0.1018(3)
S1	0.42004(13)	0.00499(11)	0.18639(4)	0.0340(2)
O1	0.1880(4)	0.0714(3)	0.20752(11)	0.0451(6)
O2	0.4921(4)	0.8158(3)	0.18172(12)	0.0478(6)
O3	0.9529(4)	0.5323(3)	0.21393(12)	0.0465(6)
O4	0.7409(4)	0.4261(3)	0.14739(12)	0.0446(6)
N1	0.6694(5)	0.0894(4)	0.07943(14)	0.0411(7)
C4	0.2668(6)	0.2326(4)	0.07234(17)	0.0418(8)
C5	0.4566(5)	0.1250(4)	0.10507(15)	0.0322(7)
C6	0.6180(5)	0.0610(4)	0.23960(15)	0.0311(7)
C13	0.4702(6)	0.0225(5)	0.35088(16)	0.0419(8)
C16	0.7065(6)	0.3559(4)	0.26683(16)	0.0399(8)
C7	0.5210(5)	0.2495(4)	0.25993(15)	0.0336(7)
C3	0.2999(7)	0.3096(5)	0.00747(18)	0.0498(9)
C17	0.7975(5)	0.4388(4)	0.20190(17)	0.0356(7)
C1	0.6938(6)	0.1672(5)	0.01679(18)	0.0472(9)
C8	0.4059(5)	0.2058(5)	0.32660(16)	0.0387(8)
C14	0.6378(6)	0.9223(5)	0.30501(17)	0.0423(8)
C18	0.0416(7)	0.6339(5)	0.1567(2)	0.0554(10)
C15	0.8839(7)	0.8650(5)	0.3317(2)	0.0604(11)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C12	0.3790(7)	0.9593(6)	0.41206(19)	0.0602(11)
C9	0.2583(6)	0.3236(6)	0.3624(2)	0.0573(10)
C2	0.5160(7)	0.2757(5)	0.97942(18)	0.0480(9)
C11	0.2349(9)	0.0755(9)	0.4486(2)	0.0820(16)
C10	0.1744(8)	0.2562(9)	0.4235(2)	0.0783(15)

Table 4: bond lengths (Å) for compound 172.

Br1-C12	1.896(4)	S1-O1	1.429(2)
S1-O2	1.437(2)	S1-C5	1.785(3)
S1-C6	1.796(3)	O3-C17	1.341(4)
O3-C18	1.438(4)	O4-C17	1.195(4)
N1-C5	1.330(4)	N1-C1	1.331(4)
C4-C3	1.378(5)	C4-C5	1.370(4)
C6-C7	1.546(4)	C6-C14	1.555(4)
C13-C8	1.388(5)	C13-C12	1.389(5)
C13-C14	1.498(5)	C16-C17	1.499(4)
C16-C7	1.533(4)	C7-C8	1.509(4)
C3-C2	1.366(5)	C1-C2	1.367(5)
C8-C9	1.381(5)	C14-C15	1.529(5)
C12-C11	1.373(7)	C9-C10	1.380(6)
C11-C10	1.372(7)		

Table 5: bond angles (°) for compound 172.

O1-S1-O2	118.14(14)	O1-S1-C5	107.09(14)
O2-S1-C5	106.77(14)	O1-S1-C6	109.76(14)
O2-S1-C6	108.06(14)	C5-S1-C6	106.38(14)
C17-O3-C18	116.4(3)	C5-N1-C1	115.5(3)
C3-C4-C5	117.1(3)	N1-C5-C4	125.4(3)
N1-C5-S1	115.3(2)	C4-C5-S1	119.1(2)
C7-C6-C14	106.6(2)	C7-C6-S1	110.7(2)
C14-C6-S1	107.4(2)	C8-C13-C12	118.2(4)
C8-C13-C14	112.1(3)	C12-C13-C14	129.8(4)
C17-C16-C7	114.7(3)	C8-C7-C16	110.5(2)
C8-C7-C6	103.0(2)	C16-C7-C6	113.8(3)
C2-C3-C4	119.2(3)	O4-C17-O3	124.4(3)

O4-C17-C16	126.1(3)	O3-C17-C16	109.5(3)
N1-C1-C2	123.9(3)	C13-C8-C9	121.4(3)
C13-C8-C7	110.8(3)	C9-C8-C7	127.9(3)
C13-C14-C15	113.2(3)	C13-C14-C6	102.4(3)
C15-C14-C6	112.6(3)	C11-C12-C13	121.0(4)
C11-C12-Br1	119.8(3)	C13-C12-Br1	119.1(4)
C10-C9-C8	118.8(4)	C1-C2-C3	118.9(3)
C10-C11-C12	119.7(4)	C11-C10-C9	121.0(4)

Table 6: anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 172.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	0.1404(5)	0.1090(5)	0.0681(3)	0.0442(3)	-0.0375(3)	-0.0857(4)
S1	0.0328(4)	0.0377(5)	0.0358(5)	-0.0048(3)	-0.0034(3)	-0.0164(3)
O1	0.0295(12)	0.0653(16)	0.0447(14)	-0.0084(12)	0.0015(10)	-0.0195(11)
O2	0.0613(15)	0.0348(13)	0.0529(15)	-0.0063(11)	-0.0090(12)	-0.0209(11)
O3	0.0474(14)	0.0435(14)	0.0548(15)	-0.0008(11)	-0.0059(12)	-0.0264(12)
O4	0.0529(15)	0.0457(14)	0.0408(14)	-0.0047(11)	-0.0039(11)	-0.0229(12)
N1	0.0346(16)	0.0463(17)	0.0434(17)	-0.0069(13)	0.0004(13)	-0.0109(13)
C4	0.0364(19)	0.047(2)	0.042(2)	-0.0086(16)	-0.0029(16)	-0.0066(16)
C5	0.0347(18)	0.0350(18)	0.0315(17)	-0.0097(14)	-0.0023(14)	-0.0141(14)
C6	0.0282(16)	0.0325(17)	0.0351(17)	-0.0013(13)	-0.0050(13)	-0.0137(13)
C13	0.0420(19)	0.054(2)	0.0357(19)	0.0015(16)	-0.0088(15)	-0.0280(17)
C16	0.048(2)	0.0363(19)	0.0405(19)	-0.0031(15)	-0.0057(16)	-0.0205(16)
C7	0.0340(17)	0.0338(18)	0.0354(18)	-0.0031(14)	-0.0038(14)	-0.0134(14)
C3	0.051(2)	0.050(2)	0.045(2)	-0.0031(17)	-0.0145(18)	-0.0040(18)
C17	0.0341(18)	0.0243(17)	0.049(2)	-0.0013(14)	-0.0038(15)	-0.0094(14)
C1	0.046(2)	0.055(2)	0.044(2)	-0.0089(18)	0.0103(18)	-0.0196(18)
C8	0.0355(18)	0.050(2)	0.0361(18)	-0.0095(16)	-0.0008(15)	-0.0188(16)
C14	0.046(2)	0.0387(19)	0.043(2)	0.0036(15)	-0.0143(16)	-0.0165(16)
C18	0.054(2)	0.051(2)	0.068(3)	-0.0017(19)	0.008(2)	-0.0321(19)
C15	0.056(2)	0.060(3)	0.058(3)	0.004(2)	-0.021(2)	-0.003(2)
C12	0.068(3)	0.089(3)	0.035(2)	0.011(2)	-0.012(2)	-0.053(2)
C9	0.047(2)	0.077(3)	0.054(3)	-0.026(2)	0.0021(19)	-0.014(2)
C2	0.059(3)	0.048(2)	0.040(2)	-0.0035(17)	-0.0002(19)	-0.0191(19)
C11	0.072(3)	0.156(5)	0.038(2)	-0.014(3)	0.011(2)	-0.069(4)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C10	0.056(3)	0.138(5)	0.055(3)	-0.044(3)	0.015(2)	-0.033(3)

Table 7: hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) compound 172.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H4	0.1221	0.2528	0.0930	0.05
H6	0.7694	0.0564	0.2176	0.037
H16A	0.6425	0.4514	0.2929	0.048
H16B	0.8347	0.2755	0.2915	0.048
H7	0.4053	0.3204	0.2277	0.04
H3	0.1766	0.3837	-0.0169	0.06
H1	0.8404	0.1466	-0.0027	0.057
H14	0.5850	-0.1847	0.2970	0.051
H18A	1.1143	0.5535	0.1263	0.083
H18B	1.1527	0.6936	0.1708	0.083
H18C	0.9169	0.7225	0.1346	0.083
H15A	0.9328	-0.0309	0.3417	0.091
H15B	0.9858	-0.1885	0.2987	0.091
H15C	0.8875	-0.2215	0.3717	0.091
H9	0.2161	0.4461	0.3456	0.069
H2	0.5418	0.3257	-0.0644	0.058
H11	0.1786	0.0320	0.4901	0.098
H10	0.0754	0.3344	0.4482	0.094

ANEXO II-C: Difracción de rayos X del compuesto 179

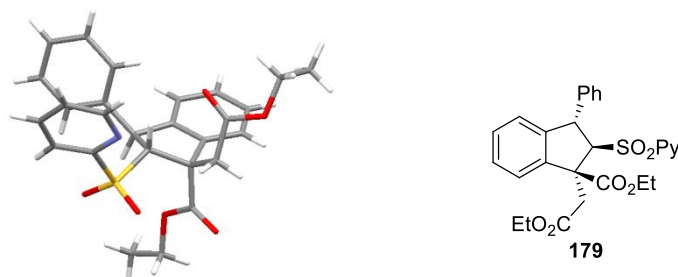


Table 1: sample and crystal data for compound 179.

Chemical formula	$C_{27}H_{27}NO_6S$
Formula weight	493.56
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.13 x 0.20 x 0.22 mm
Crystal habit	clear colourless prismatic
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	$a = 16.1244(11)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.0627(5)$ Å $\beta = 101.448(3)^\circ$ $c = 17.6122(10)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$2522.5(3)$ Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.300 Mg/cm ³
Absorption coefficient	0.170 mm ⁻¹
F(000)	1040

Table 2: Data collection and structure refinement for compound 179

Theta range for data collection	1.29 to 25.35°
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -10 ≤ k ≤ 10, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	36764
Independent reflections	4610 [R(int) = 0.0362]
Coverage of independent reflections	100.0%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9782 and 0.9635

Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	4610 / 0 / 318
Goodness-of-fit on F^2	1.001
Δ/σ_{\max}	0.001
Final R indices	3977 data; $I > 2\sigma(I)$ $R1 = 0.0319$, $wR2 = 0.0974$ all data $R1 = 0.0405$, $wR2 = 0.1132$
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0803P)^2 + 0.7106P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Largest diff. peak and hole	0.287 and -0.342 $e\text{\AA}^{-3}$
R.M.S. deviation from mean	0.062 $e\text{\AA}^{-3}$

Table 3: atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 179.

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C1	0.53801(10)	0.89399(17)	0.19821(9)	0.0170(3)
C2	0.47316(10)	0.79258(18)	0.18968(9)	0.0229(4)
C3	0.40459(11)	0.81700(19)	0.12903(10)	0.0266(4)
C4	0.40545(11)	0.93735(18)	0.08157(9)	0.0249(4)
C5	0.47422(11)	0.03269(18)	0.09636(9)	0.0229(4)
C6	0.71371(10)	0.86095(15)	0.21809(8)	0.0153(3)
C7	0.79129(10)	0.96339(16)	0.24676(8)	0.0167(3)
C8	0.85933(10)	0.87908(16)	0.21471(8)	0.0173(3)
C9	0.93744(10)	0.93174(19)	0.20423(9)	0.0224(4)
C10	0.99002(10)	0.8365(2)	0.17372(9)	0.0262(4)
C11	0.96533(11)	0.6923(2)	0.15432(9)	0.0260(4)
C12	0.88719(10)	0.63997(18)	0.16517(9)	0.0219(4)
C13	0.83423(9)	0.73463(17)	0.19544(8)	0.0170(3)
C14	0.74695(9)	0.70217(16)	0.21130(9)	0.0165(3)
C15	0.69151(10)	0.60742(16)	0.15100(9)	0.0187(3)
C16	0.67580(11)	0.64643(19)	0.07260(9)	0.0244(4)
C17	0.62793(12)	0.5549(2)	0.01746(10)	0.0327(4)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C18	0.59556(12)	0.4242(2)	0.03992(12)	0.0354(5)
C19	0.60940(12)	0.38576(19)	0.11754(12)	0.0356(5)
C20	0.65720(11)	0.47728(18)	0.17274(11)	0.0272(4)
C21	0.81865(10)	0.96704(17)	0.33551(9)	0.0183(3)
C22	0.83659(11)	0.81728(19)	0.44848(9)	0.0237(4)
C23	0.83386(13)	0.6551(2)	0.46579(10)	0.0336(4)
C24	0.77768(11)	0.12290(16)	0.21727(9)	0.0205(4)
C25	0.77741(10)	0.13677(16)	0.13187(9)	0.0187(3)
C26	0.83713(12)	0.2731(2)	0.03926(10)	0.0337(4)
C27	0.92756(16)	0.2533(3)	0.03780(13)	0.0623(8)
N1	0.54081(8)	0.01288(14)	0.15390(8)	0.0203(3)
O1	0.64307(7)	0.00625(13)	0.31801(6)	0.0223(3)
O2	0.62194(7)	0.73530(12)	0.31231(6)	0.0233(3)
O3	0.81370(7)	0.83209(12)	0.36462(6)	0.0213(3)
O4	0.84473(7)	0.07372(13)	0.37341(6)	0.0256(3)
O5	0.82579(8)	0.24986(13)	0.11860(7)	0.0288(3)
O6	0.73998(8)	0.05693(12)	0.08204(6)	0.0278(3)
S1	0.63037(2)	0.87192(4)	0.27308(2)	0.01647(13)

Table 4: bond lengths (Å) for compound 179.

C1-N1	1.336(2)	C1-C2	1.378(2)
C1-S1	1.7936(15)	C2-C3	1.394(2)
C2-H2	0.95	C3-C4	1.376(2)
C3-H3	0.95	C4-C5	1.389(2)
C4-H4	0.95	C5-N1	1.334(2)
C5-H5	0.95	C6-C14	1.548(2)
C6-C7	1.559(2)	C6-S1	1.8084(15)
C6-H6	1.0	C7-C8	1.534(2)
C7-C24	1.537(2)	C7-C21	1.538(2)
C8-C9	1.393(2)	C8-C13	1.392(2)
C9-C10	1.390(2)	C9-H9	0.95
C10-C11	1.389(3)	C10-H10	0.95
C11-C12	1.395(2)	C11-H11	0.95
C12-C13	1.389(2)	C12-H12	0.95
C13-C14	1.517(2)	C14-C15	1.512(2)

C14-H14	1.0	C15-C20	1.388(2)
C15-C16	1.399(2)	C16-C17	1.389(2)
C16-H16	0.95	C17-C18	1.383(3)
C17-H17	0.95	C18-C19	1.385(3)
C18-H18	0.95	C19-C20	1.389(2)
C19-H19	0.95	C20-H20	0.95
C21-O4	1.2023(18)	C21-O3	1.3346(19)
C22-O3	1.4557(18)	C22-C23	1.503(2)
C22-H22A	0.99	C22-H22B	0.99
C23-H23A	0.98	C23-H23B	0.98
C23-H23C	0.98	C24-C25	1.508(2)
C24-H24A	0.99	C24-H24B	0.99
C25-O6	1.2033(19)	C25-O5	1.3364(19)
C26-O5	1.460(2)	C26-C27	1.474(3)
C26-H26A	0.99	C26-H26B	0.99
C27-H27A	0.98	C27-H27B	0.98
C27-H27C	0.98	O1-S1	1.4443(11)
O2-S1	1.4374(11)		

Table 5: bond angles (°) for PabloDomingo00958.

N1-C1-C2	125.95(14)	N1-C1-S1	113.57(11)
C2-C1-S1	120.48(12)	C1-C2-C3	116.55(15)
C1-C2-H2	121.7	C3-C2-H2	121.7
C4-C3-C2	119.29(15)	C4-C3-H3	120.4
C2-C3-H3	120.4	C3-C4-C5	118.89(15)
C3-C4-H4	120.6	C5-C4-H4	120.6
N1-C5-C4	123.43(15)	N1-C5-H5	118.3
C4-C5-H5	118.3	C14-C6-C7	108.09(12)
C14-C6-S1	113.45(10)	C7-C6-S1	115.31(10)
C14-C6-H6	106.5	C7-C6-H6	106.5
S1-C6-H6	106.5	C8-C7-C24	114.13(13)
C8-C7-C21	107.64(12)	C24-C7-C21	108.43(12)
C8-C7-C6	99.83(12)	C24-C7-C6	113.51(12)
C21-C7-C6	113.08(12)	C9-C8-C13	121.11(15)
C9-C8-C7	127.57(14)	C13-C8-C7	111.32(13)
C10-C9-C8	118.38(16)	C10-C9-H9	120.8
C8-C9-H9	120.8	C11-C10-C9	120.80(16)

C11-C10-H10	119.6	C9-C10-H10	119.6
C10-C11-C12	120.60(15)	C10-C11-H11	119.7
C12-C11-H11	119.7	C13-C12-C11	118.90(15)
C13-C12-H12	120.5	C11-C12-H12	120.5
C12-C13-C8	120.21(15)	C12-C13-C14	127.89(14)
C8-C13-C14	111.90(13)	C15-C14-C13	114.93(12)
C15-C14-C6	114.61(12)	C13-C14-C6	100.49(12)
C15-C14-H14	108.8	C13-C14-H14	108.8
C6-C14-H14	108.8	C20-C15-C16	118.87(15)
C20-C15-C14	120.06(14)	C16-C15-C14	121.04(14)
C17-C16-C15	120.38(16)	C17-C16-H16	119.8
C15-C16-H16	119.8	C18-C17-C16	120.02(17)
C18-C17-H17	120.0	C16-C17-H17	120.0
C17-C18-C19	120.10(16)	C17-C18-H18	120.0
C19-C18-H18	120.0	C18-C19-C20	119.92(17)
C18-C19-H19	120.0	C20-C19-H19	120.0
C19-C20-C15	120.68(17)	C19-C20-H20	119.7
C15-C20-H20	119.7	O4-C21-O3	124.37(14)
O4-C21-C7	125.43(14)	O3-C21-C7	110.11(12)
O3-C22-C23	106.51(13)	O3-C22-H22A	110.4
C23-C22-H22A	110.4	O3-C22-H22B	110.4
C23-C22-H22B	110.4	H22A-C22-H22B	108.6
C22-C23-H23A	109.5	C22-C23-H23B	109.5
H23A-C23-H23B	109.5	C22-C23-H23C	109.5
H23A-C23-H23C	109.5	H23B-C23-H23C	109.5
C25-C24-C7	112.78(12)	C25-C24-H24A	109.0
C7-C24-H24A	109.0	C25-C24-H24B	109.0
C7-C24-H24B	109.0	H24A-C24-H24B	107.8
O6-C25-O5	124.01(14)	O6-C25-C24	125.38(14)
O5-C25-C24	110.61(13)	O5-C26-C27	108.14(16)
O5-C26-H26A	110.1	C27-C26-H26A	110.1
O5-C26-H26B	110.1	C27-C26-H26B	110.1
H26A-C26-H26B	108.4	C26-C27-H27A	109.5
C26-C27-H27B	109.5	H27A-C27-H27B	109.5
C26-C27-H27C	109.5	H27A-C27-H27C	109.5
H27B-C27-H27C	109.5	C5-N1-C1	115.89(14)
C21-O3-C22	116.86(12)	C25-O5-C26	117.80(13)

O2-S1-O1	118.63(7)	O2-S1-C1	107.79(7)
O1-S1-C1	108.40(7)	O2-S1-C6	111.18(7)
O1-S1-C6	107.47(6)	C1-S1-C6	102.08(7)

Table 6: anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) compound 179.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	0.0161(8)	0.0197(7)	0.0157(7)	-0.0019(6)	0.0041(6)	0.0014(6)
C2	0.0225(9)	0.0228(8)	0.0236(8)	0.0011(7)	0.0050(7)	-0.0031(7)
C3	0.0206(9)	0.0288(9)	0.0287(9)	-0.0035(7)	0.0007(7)	-0.0060(7)
C4	0.0216(9)	0.0289(9)	0.0216(8)	-0.0046(7)	-0.0020(7)	0.0029(7)
C5	0.0250(9)	0.0221(8)	0.0212(8)	0.0013(6)	0.0035(7)	0.0043(7)
C6	0.0161(8)	0.0171(7)	0.0132(7)	-0.0012(6)	0.0042(6)	-0.0012(6)
C7	0.0178(8)	0.0185(7)	0.0139(7)	-0.0014(6)	0.0036(6)	-0.0035(6)
C8	0.0169(8)	0.0227(8)	0.0117(7)	0.0007(6)	0.0013(6)	0.0002(6)
C9	0.0195(8)	0.0310(9)	0.0158(7)	0.0006(7)	0.0010(6)	-0.0048(7)
C10	0.0143(8)	0.0438(10)	0.0206(8)	0.0045(7)	0.0034(7)	-0.0007(7)
C11	0.0201(9)	0.0384(10)	0.0201(8)	0.0035(7)	0.0050(7)	0.0113(7)
C12	0.0223(9)	0.0241(8)	0.0182(8)	0.0013(6)	0.0013(7)	0.0063(6)
C13	0.0160(8)	0.0216(8)	0.0118(7)	0.0019(6)	-0.0006(6)	0.0017(6)
C14	0.0160(8)	0.0172(7)	0.0165(7)	0.0001(6)	0.0036(6)	0.0006(6)
C15	0.0158(8)	0.0174(7)	0.0231(8)	-0.0047(6)	0.0041(6)	0.0015(6)
C16	0.0227(9)	0.0292(9)	0.0217(8)	-0.0046(7)	0.0056(7)	-0.0037(7)
C17	0.0270(10)	0.0461(11)	0.0246(9)	-0.0116(8)	0.0042(7)	-0.0018(8)
C18	0.0250(10)	0.0331(10)	0.0451(11)	-0.0210(9)	-0.0002(8)	-0.0031(8)
C19	0.0320(11)	0.0204(9)	0.0508(12)	-0.0043(8)	-0.0001(9)	-0.0059(7)
C20	0.0280(9)	0.0192(8)	0.0323(10)	0.0018(7)	0.0009(7)	-0.0024(7)
C21	0.0155(8)	0.0239(8)	0.0164(8)	-0.0016(6)	0.0052(6)	-0.0029(6)
C22	0.0256(9)	0.0327(9)	0.0123(7)	0.0009(7)	0.0022(6)	-0.0024(7)
C23	0.0432(12)	0.0357(10)	0.0202(9)	0.0057(7)	0.0020(8)	-0.0030(8)
C24	0.0272(9)	0.0169(8)	0.0178(8)	-0.0024(6)	0.0057(7)	-0.0035(6)
C25	0.0199(8)	0.0159(7)	0.0207(8)	0.0015(6)	0.0046(6)	0.0024(6)
C26	0.0425(12)	0.0388(10)	0.0216(9)	0.0070(7)	0.0107(8)	-0.0100(9)
C27	0.0514(15)	0.106(2)	0.0354(12)	0.0300(13)	0.0238(11)	0.0255(14)
N1	0.0192(7)	0.0207(7)	0.0206(7)	0.0008(5)	0.0033(5)	0.0002(5)
O1	0.0205(6)	0.0274(6)	0.0190(6)	-0.0064(4)	0.0042(5)	0.0012(5)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O2	0.0215(6)	0.0277(6)	0.0219(6)	0.0072(5)	0.0070(5)	0.0002(5)
O3	0.0252(6)	0.0254(6)	0.0120(5)	0.0003(4)	0.0007(4)	-0.0037(5)
O4	0.0297(7)	0.0288(6)	0.0179(6)	-0.0056(5)	0.0042(5)	-0.0104(5)
O5	0.0388(7)	0.0280(6)	0.0214(6)	0.0014(5)	0.0102(5)	-0.0115(5)
O6	0.0383(7)	0.0260(6)	0.0173(6)	0.0009(5)	0.0011(5)	-0.0063(5)
S1	0.0154(2)	0.0200(2)	0.0145(2)	-0.00013(14)	0.00402(15)	-0.00012(14)

Table 7: hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 179.

	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq})$
H2	0.4751	0.7103	0.2234	0.027
H3	0.3578	0.7513	0.1206	0.032
H4	0.3598	0.9549	0.0394	0.03
H5	0.4738	1.1164	0.0638	0.027
H6	0.6883	0.8934	0.1642	0.018
H9	0.9544	1.0303	0.2176	0.027
H10	1.0435	0.8705	0.1660	0.031
H11	1.0020	0.6288	0.1335	0.031
H12	0.8704	0.5412	0.1521	0.026
H14	0.7533	0.6526	0.2629	0.02
H16	0.6980	0.7360	0.0570	0.029
H17	0.6174	0.5820	-0.0357	0.039
H18	0.5638	0.3607	0.0021	0.042
H19	0.5862	0.2969	0.1330	0.043
H20	0.6665	0.4506	0.2259	0.033
H22A	0.7960	0.8718	0.4735	0.028
H22B	0.8941	0.8571	0.4679	0.028
H23A	0.7768	0.6172	0.4459	0.05
H23B	0.8486	0.6397	0.5219	0.05
H23C	0.8744	0.6028	0.4408	0.05
H24A	0.7231	1.1595	0.2274	0.025
H24B	0.8231	1.1860	0.2465	0.025
H26A	0.8187	1.3739	0.0218	0.04
H26B	0.8027	1.2013	0.0041	0.04
H27A	0.9613	1.3230	0.0739	0.093

Anexo II

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H27B	0.9369	1.2716	-0.0147	0.093
H27C	0.9446	1.1522	0.0533	0.093

ANEXO II-D: Difracción de rayos X del compuesto 180

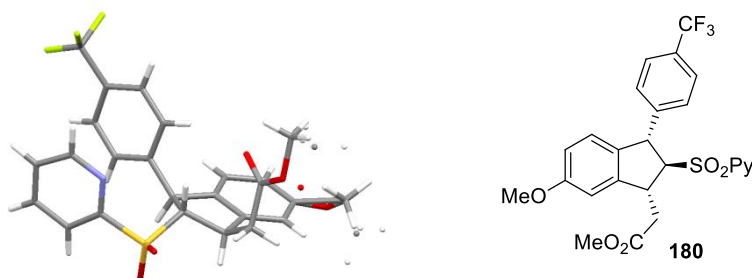


Table 1: sample and crystal data for compound 180.

Identification code	PabloDomingo01415_LT
Chemical formula	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ NO ₅ S
Formula weight	505.50
Temperature	110(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.12 x 0.14 x 0.25 mm
Crystal habit	clear colourless-orange Prismatic
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 8.6073(8) Å α = 90° b = 16.4223(16) Å β = 94.713(4)° c = 16.9894(18) Å γ = 90°
Volume	2393.4(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.403 Mg/cm ³
Absorption coefficient	0.196 mm ⁻¹
F(000)	1048

Table 2: data collection and structure refinement for compound 180.

Theta range for data collection	1.73 to 26.44°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -20 ≤ k ≤ 20, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	42432
Independent reflections	4919 [R(int) = 0.0593]
Coverage of independent reflections	99.8%
Absorption correction	multi-scan

Max. and min. transmission	0.9769 and 0.9527
Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	4919 / 6 / 311
Goodness-of-fit on F^2	1.874
Δ/σ_{\max}	0.001
Final R indices	3170 data; $I > 2\sigma(I)$ R1 = 0.1602, wR2 = 0.4441 all data R1 = 0.2046, wR2 = 0.4764
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2000P)^2 + 0.0000P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Largest diff. peak and hole	2.309 and -1.324 $e\text{\AA}^{-3}$
R.M.S. deviation from mean	0.184 $e\text{\AA}^{-3}$

Table 3: atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 180.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C8	0.8015(5)	0.8086(3)	0.0380(3)	0.047(2)
C9	0.9505(5)	0.8301(2)	0.0689(3)	0.0313(16)
C14	0.0751(5)	0.7779(3)	0.0605(3)	0.055(2)
C13	0.0508(8)	0.7041(3)	0.0214(4)	0.104(5)
C12	0.9019(10)	0.6825(3)	0.9906(4)	0.106(5)
C11	0.7773(8)	0.7348(3)	0.9989(4)	0.079(4)
C1	0.8631(9)	0.0857(4)	0.1679(4)	0.0341(17)
C2	0.9671(8)	0.1414(4)	0.1416(4)	0.0346(17)
C3	0.0694(11)	0.1769(5)	0.1988(5)	0.050(2)
C4	0.0600(16)	0.1540(6)	0.2772(5)	0.079(4)
C5	0.9521(15)	0.0955(6)	0.2936(5)	0.079(4)
C6	0.7820(7)	0.9308(4)	0.1144(4)	0.0235(13)
C7	0.6852(8)	0.8752(4)	0.0555(5)	0.0402(19)
C10	0.9568(7)	0.9140(4)	0.1028(4)	0.0254(14)
C15A	0.7667(18)	0.6006(12)	0.9826(11)	0.057(6)
C15B	0.7753(14)	0.5959(8)	0.8991(9)	0.038(4)
C16	0.5307(9)	0.8460(6)	0.0862(6)	0.069(3)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C17	0.5548(9)	0.7964(6)	0.1612(7)	0.073(4)
C19	0.0685(9)	0.9209(5)	0.1752(4)	0.0378(17)
C20	0.2017(9)	0.9665(5)	0.1746(5)	0.046(2)
C21	0.2999(15)	0.9724(7)	0.2388(8)	0.095(4)
C22	0.262(2)	0.9339(10)	0.3126(8)	0.125(6)
C23	0.1368(15)	0.8849(8)	0.3093(7)	0.093(4)
C24	0.0381(10)	0.8775(6)	0.2437(5)	0.053(2)
C25	0.342(2)	0.9507(10)	0.3987(10)	0.156(8)
F3	0.4642(9)	0.9989(6)	0.3879(5)	0.113(3)
F2	0.3939(9)	0.8800(5)	0.4273(5)	0.112(3)
C18A	0.417(2)	0.7317(15)	0.2682(14)	0.077(7)
C18B	0.425(3)	0.690(2)	0.222(2)	0.077(7)
N1	0.8553(10)	0.0617(4)	0.2410(4)	0.056(2)
O1	0.7688(5)	0.0591(3)	0.0197(3)	0.0320(11)
O2	0.5753(6)	0.0473(3)	0.1186(4)	0.0536(17)
O3	0.6645(6)	0.7909(4)	0.2047(4)	0.068(2)
O5	0.9132(9)	0.6172(5)	0.9431(6)	0.098(3)
O4A	0.4116(17)	0.7744(11)	0.1902(12)	0.073(6)
O4B	0.424(3)	0.7409(13)	0.1510(14)	0.064(6)
S1	0.73125(18)	0.03483(9)	0.09756(11)	0.0300(6)
F1	0.2408(19)	0.9673(11)	0.4564(11)	0.236(7)

Table 4: bond lengths (Å) for compound 180..

C8-C9	1.39	C8-C11	1.39
C8-C7	1.529(9)	C9-C14	1.39
C9-C10	1.492(7)	C14-C13	1.39
C13-C12	1.39	C12-O5	1.351(9)
C12-C11	1.39	C1-N1	1.309(9)
C1-C2	1.380(9)	C1-S1	1.787(8)
C2-C3	1.386(11)	C3-C4	1.392(12)
C4-C5	1.380(13)	C5-N1	1.295(13)
C6-C7	1.547(10)	C6-C10	1.559(8)
C6-S1	1.781(6)	C7-C16	1.544(11)
C10-C19	1.502(9)	C15A-O5	1.501(15)
C15B-O5	1.394(12)	C16-C17	1.512(12)
C17-O3	1.153(10)	C17-O4A	1.412(17)

C17-O4B	1.45(2)	C19-C20	1.370(11)
C19-C24	1.406(11)	C20-C21	1.328(14)
C21-C22	1.464(19)	C22-C23	1.343(17)
C22-C25	1.588(16)	C23-C24	1.351(13)
C25-F2	1.322(15)	C25-F3	1.341(15)
C25-F1	1.392(15)	C18A-O4A	1.50(2)
C18B-O4B	1.47(3)	O1-S1	1.444(5)
O2-S1	1.432(5)		

Table 5: bond angles (°) for compound 180.

C9-C8-C11	120.0	C9-C8-C7	110.1(4)
C11-C8-C7	129.9(4)	C14-C9-C8	120.0
C14-C9-C10	127.2(4)	C8-C9-C10	112.6(4)
C9-C14-C13	120.0	C14-C13-C12	120.0
O5-C12-C11	130.2(6)	O5-C12-C13	108.5(6)
C11-C12-C13	120.0	C12-C11-C8	120.0
N1-C1-C2	126.3(8)	N1-C1-S1	114.5(6)
C2-C1-S1	119.1(5)	C1-C2-C3	116.3(7)
C4-C3-C2	118.3(8)	C5-C4-C3	118.3(9)
N1-C5-C4	124.4(8)	C7-C6-C10	106.7(5)
C7-C6-S1	110.5(5)	C10-C6-S1	112.1(4)
C8-C7-C6	102.8(5)	C8-C7-C16	116.0(6)
C6-C7-C16	113.4(7)	C9-C10-C19	112.8(5)
C9-C10-C6	102.0(5)	C19-C10-C6	116.3(5)
C17-C16-C7	112.9(6)	O3-C17-O4A	116.6(10)
O3-C17-O4B	127.9(11)	O4A-C17-O4B	35.7(8)
O3-C17-C16	129.1(7)	O4A-C17-C16	111.6(8)
O4B-C17-C16	100.8(11)	C20-C19-C24	119.7(7)
C20-C19-C10	121.0(7)	C24-C19-C10	119.3(7)
C21-C20-C19	120.6(9)	C20-C21-C22	120.0(10)
C23-C22-C21	117.3(9)	C23-C22-C25	115.3(13)
C21-C22-C25	127.1(12)	C22-C23-C24	122.4(10)
C23-C24-C19	119.4(9)	F2-C25-F3	108.9(14)
F2-C25-F1	97.1(13)	F3-C25-F1	121.6(15)
F2-C25-C22	107.1(13)	F3-C25-C22	105.2(12)
F1-C25-C22	115.7(16)	C5-N1-C1	116.4(7)
C12-O5-C15B	114.8(9)	C12-O5-C15A	76.9(10)

C15B-O5-C15A	59.0(10)	C17-O4A-C18A	117.6(12)
C17-O4B-C18B	108.0(18)	O2-S1-O1	118.3(3)
O2-S1-C1	108.8(4)	O1-S1-C1	107.8(3)
O2-S1-C6	108.6(3)	O1-S1-C6	110.0(3)
C1-S1-C6	102.0(3)		

Table 7. Anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 180.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C8	0.075(6)	0.024(4)	0.039(4)	0.002(3)	-0.021(4)	0.000(4)
C9	0.047(4)	0.029(3)	0.019(3)	0.001(3)	0.008(3)	0.014(3)
C14	0.084(6)	0.050(5)	0.033(4)	0.018(4)	0.021(4)	0.035(5)
C13	0.209(15)	0.069(7)	0.032(5)	-0.004(5)	0.001(7)	0.090(9)
C12	0.200(15)	0.041(6)	0.068(8)	-0.020(5)	-0.043(9)	0.048(8)
C11	0.104(8)	0.040(5)	0.085(8)	-0.010(5)	-0.048(6)	0.000(5)
C1	0.056(4)	0.020(3)	0.029(4)	0.001(3)	0.019(3)	0.004(3)
C2	0.055(4)	0.021(3)	0.029(4)	0.002(3)	0.007(3)	-0.003(3)
C3	0.084(6)	0.028(4)	0.036(5)	-0.003(3)	0.000(4)	-0.010(4)
C4	0.166(11)	0.043(5)	0.029(5)	-0.008(4)	0.010(6)	-0.041(6)
C5	0.172(12)	0.041(5)	0.021(4)	-0.003(4)	0.000(5)	-0.038(6)
C6	0.023(3)	0.023(3)	0.026(3)	0.000(3)	0.007(2)	0.002(2)
C7	0.034(4)	0.026(4)	0.057(5)	0.014(3)	-0.015(3)	-0.004(3)
C10	0.032(3)	0.026(3)	0.018(3)	0.005(3)	0.004(2)	0.006(3)
C15A	0.059(12)	0.049(11)	0.059(13)	-0.005(9)	-0.025(9)	-0.002(9)
C15B	0.035(7)	0.022(6)	0.053(10)	-0.016(6)	-0.012(6)	-0.007(5)
C16	0.034(4)	0.063(6)	0.103(8)	0.056(6)	-0.029(5)	-0.026(4)
C17	0.026(4)	0.070(6)	0.119(9)	0.069(6)	-0.013(5)	-0.013(4)
C19	0.043(4)	0.042(4)	0.028(4)	0.004(3)	-0.002(3)	0.004(3)
C20	0.035(4)	0.050(5)	0.051(5)	0.005(4)	-0.009(4)	-0.006(3)
C21	0.082(8)	0.086(8)	0.109(10)	0.031(7)	-0.048(7)	-0.030(6)
C22	0.151(13)	0.123(11)	0.085(9)	0.038(9)	-0.091(9)	-0.053(10)
C23	0.113(9)	0.104(9)	0.054(7)	0.043(6)	-0.033(6)	-0.042(8)
C24	0.059(5)	0.064(6)	0.033(5)	0.022(4)	-0.006(4)	-0.003(4)
C18A	0.055(7)	0.081(15)	0.092(16)	0.047(11)	-0.005(11)	-0.029(10)
C18B	0.055(7)	0.081(15)	0.092(16)	0.047(11)	-0.005(11)	-0.029(10)
N1	0.112(6)	0.027(3)	0.032(4)	-0.007(3)	0.031(4)	-0.019(4)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	0.033(2)	0.028(2)	0.033(3)	0.008(2)	-0.002(2)	0.0041(19)
O2	0.039(3)	0.037(3)	0.089(5)	0.014(3)	0.029(3)	0.014(2)
O3	0.034(3)	0.075(4)	0.093(5)	0.059(4)	-0.007(3)	-0.006(3)
O5	0.089(6)	0.061(5)	0.144(8)	-0.026(5)	0.011(6)	-0.002(4)
O4A	0.058(8)	0.068(10)	0.088(12)	0.050(9)	-0.025(8)	-0.039(8)
O4B	0.073(11)	0.051(11)	0.068(14)	0.003(9)	0.013(10)	-0.040(9)
S1	0.0283(9)	0.0228(9)	0.0404(11)	0.0055(7)	0.0118(7)	0.0062(6)

Table 7: hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for compound 180.

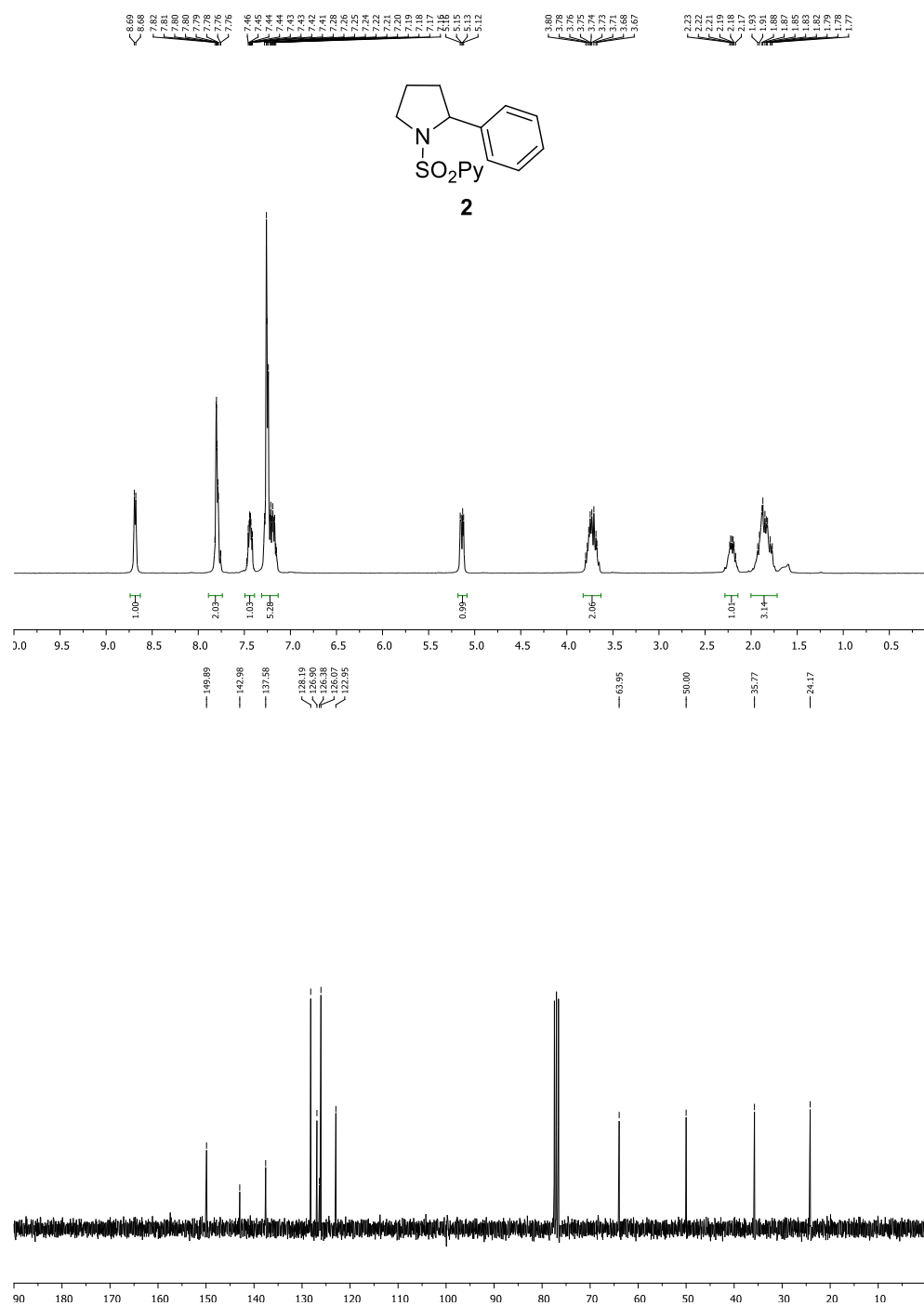
	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq})$
H14	1.1769	0.7926	0.0816	0.066
H13	1.1360	0.6684	0.0157	0.124
H11	0.6755	0.7200	-0.0222	0.095
H2	0.9684	1.1547	0.0872	0.042
H3	1.1440	1.2159	0.1849	0.059
H4	1.1262	1.1780	0.3183	0.095
H5	0.9485	1.0790	0.3470	0.094
H6	0.7606	0.9156	0.1695	0.028
H7	0.6596	0.9068	0.0058	0.048
H10	0.9908	0.9524	0.0619	0.03
H15A	0.7648	0.6348	0.0298	0.086
H15B	0.7638	0.5431	-0.0022	0.086
H15C	0.6759	0.6131	-0.0540	0.086
H15D	0.6879	0.6000	-0.0675	0.057
H15E	0.7833	0.5399	-0.1200	0.057
H15F	0.7578	0.6329	-0.1460	0.057
H16A	0.4656	0.8940	0.0962	0.082
H16B	0.4733	0.8126	0.0449	0.082
H20	1.2240	0.9942	0.1277	0.056
H21	1.3948	1.0016	0.2370	0.114
H23	1.1169	0.8543	0.3549	0.111
H24	0.9490	0.8434	0.2437	0.063
H18A	0.4817	0.6827	0.2664	0.115
H18B	0.3114	0.7164	0.2797	0.115
H18C	0.4624	0.7682	0.3097	0.115

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H18D	0.5329	0.6781	0.2416	0.115
H18E	0.3700	0.6388	0.2090	0.115
H18F	0.3727	0.7189	0.2628	0.115

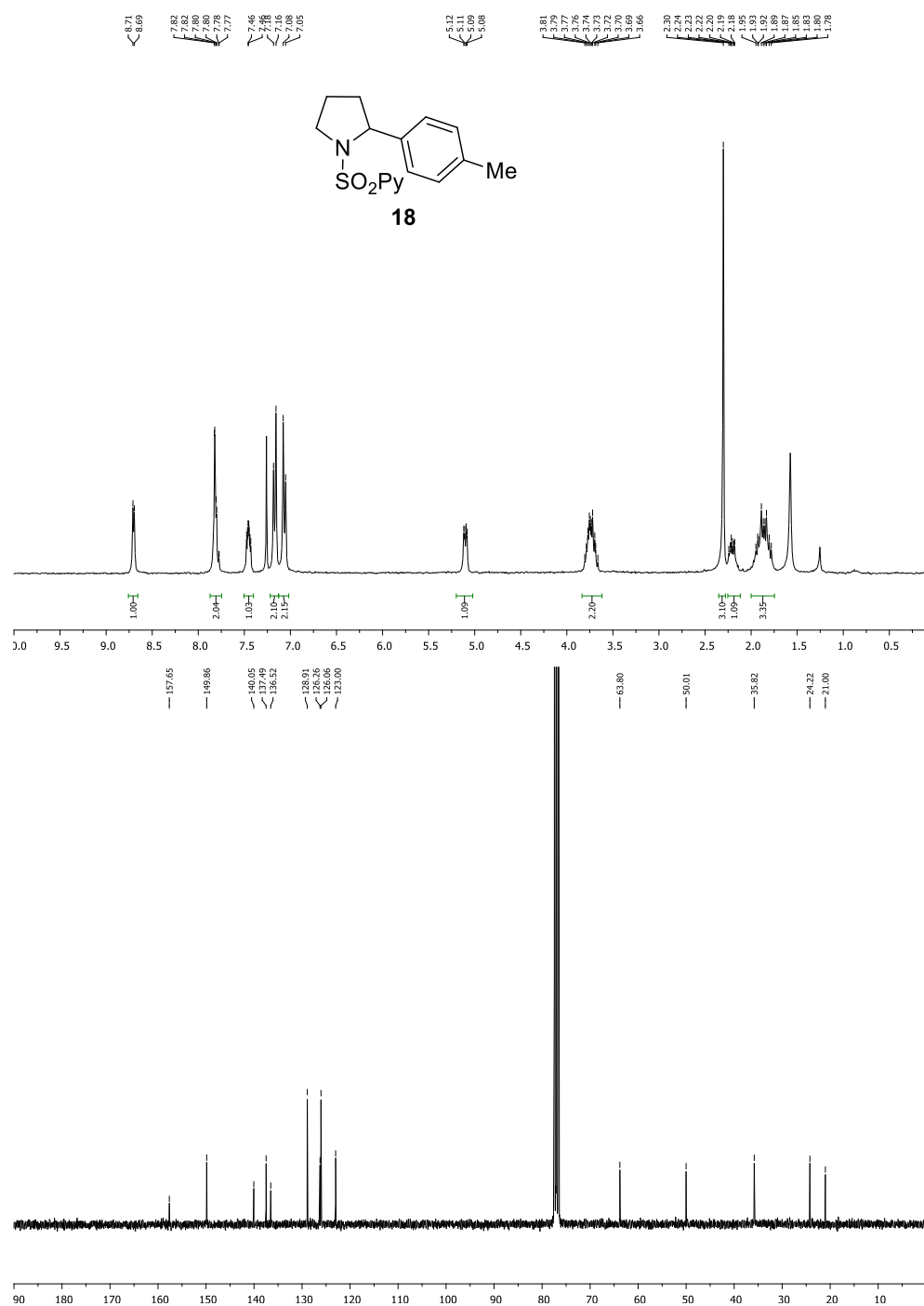
ANEXO III:

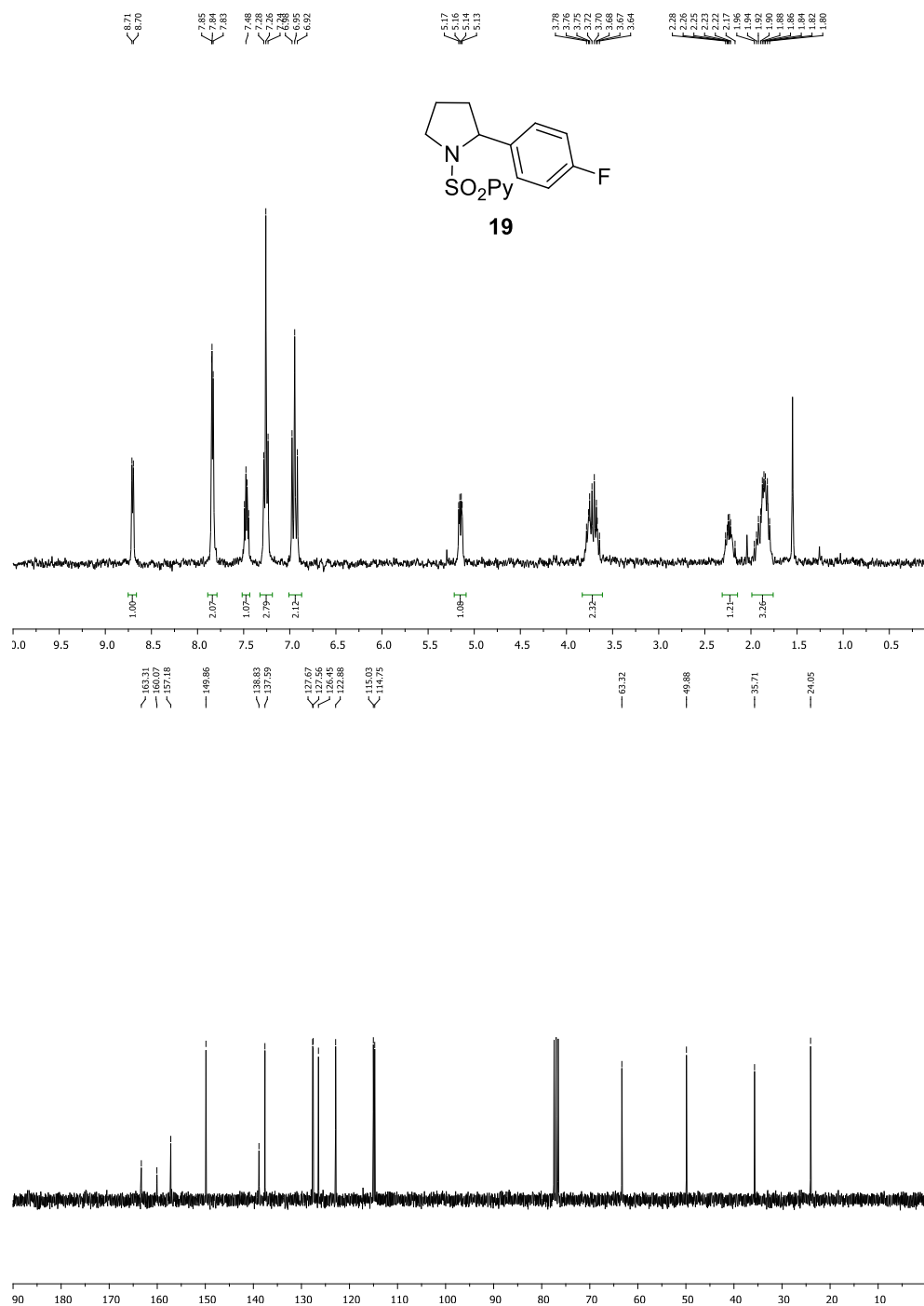
ESPECTROS DE RMN

ANEXO III-A: Espectros de RMN del capítulo 2

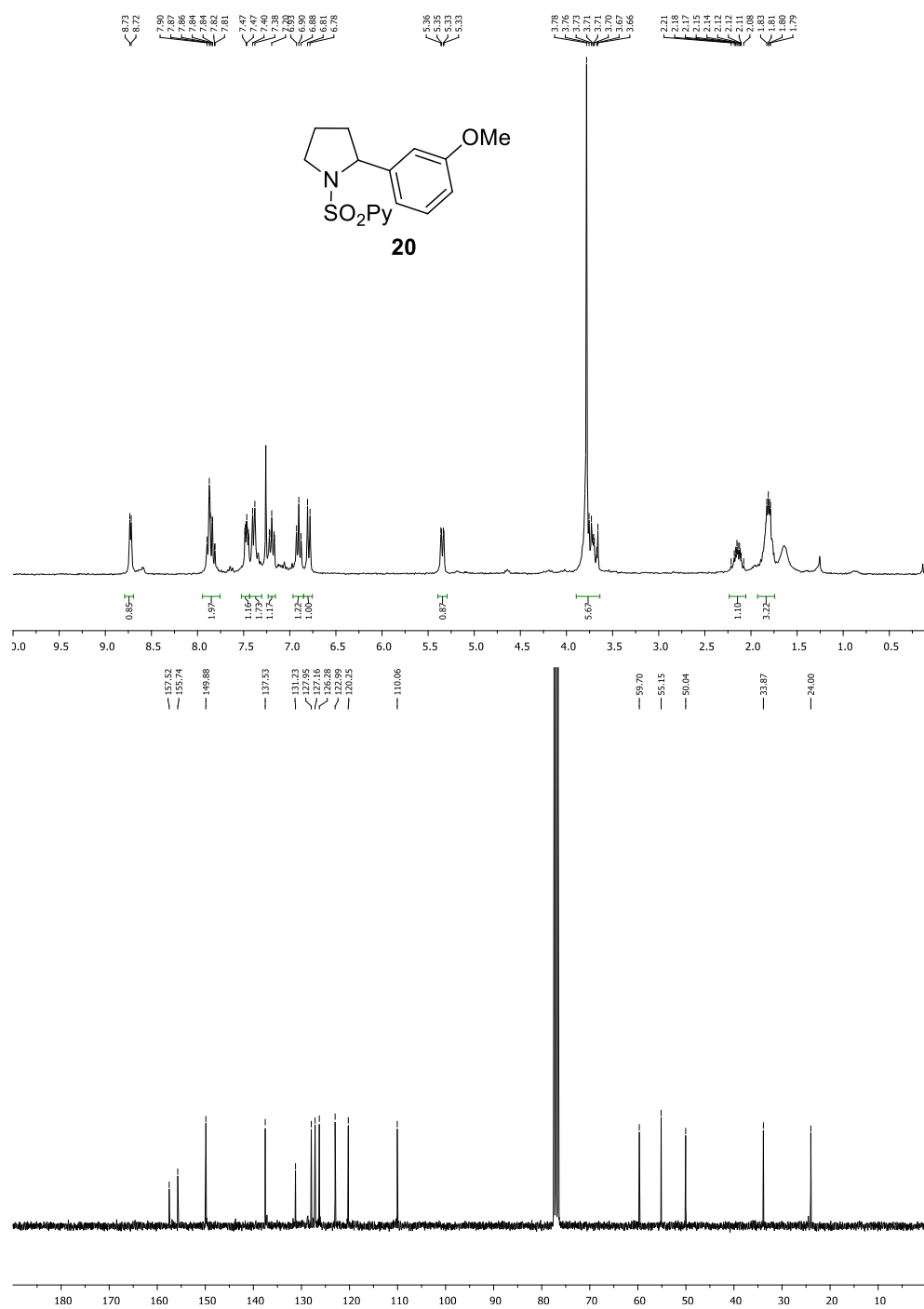


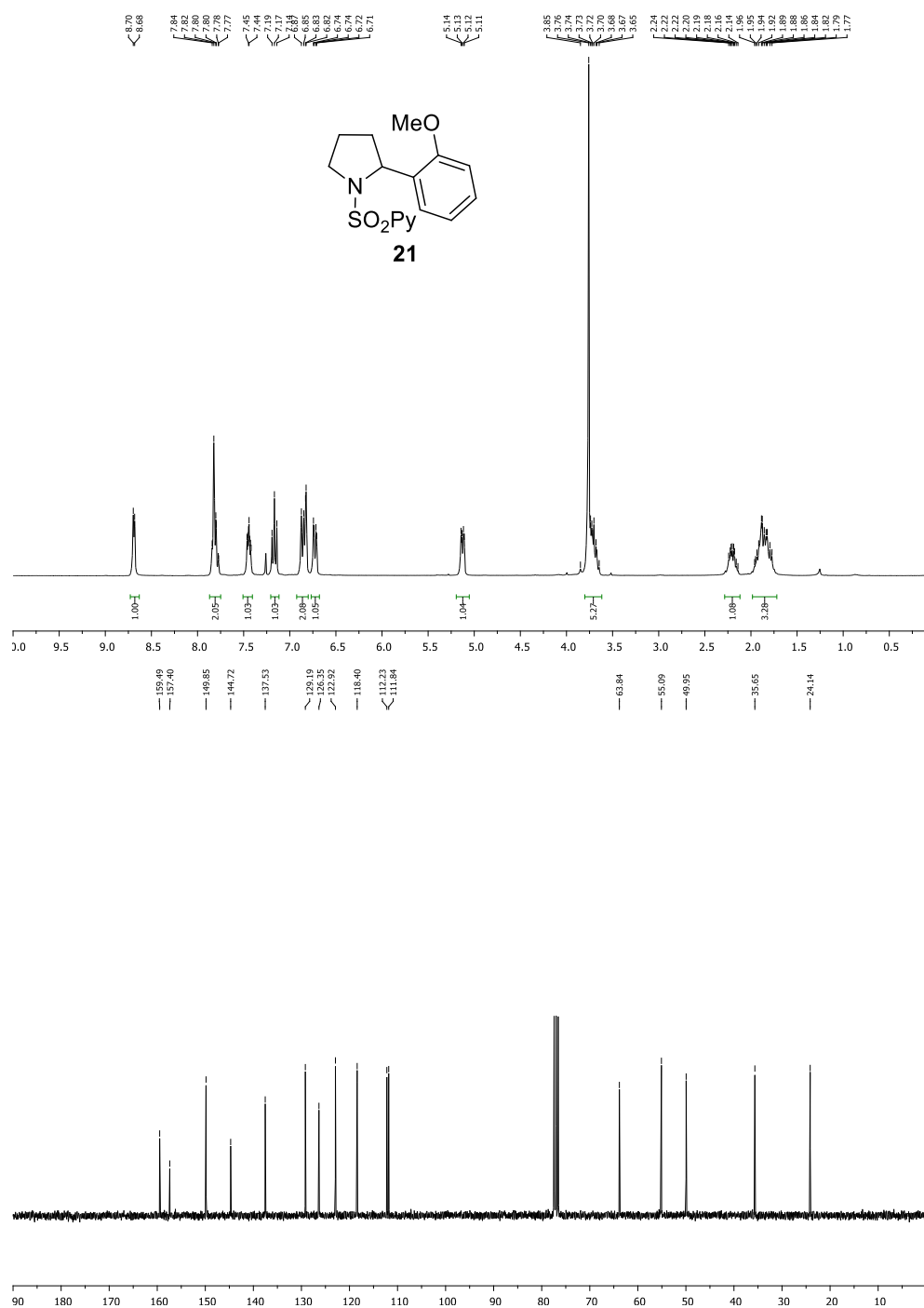
Anexo III



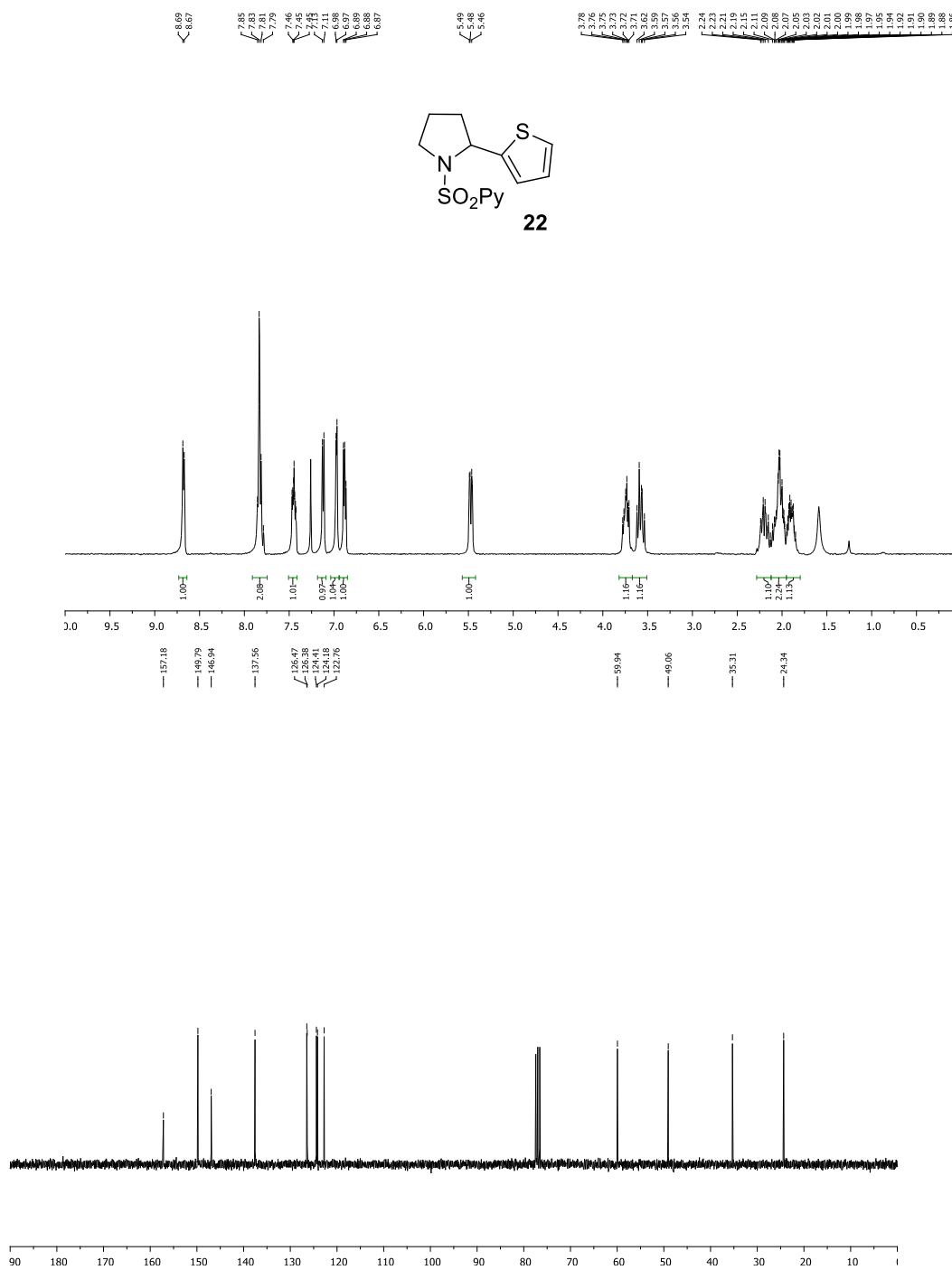


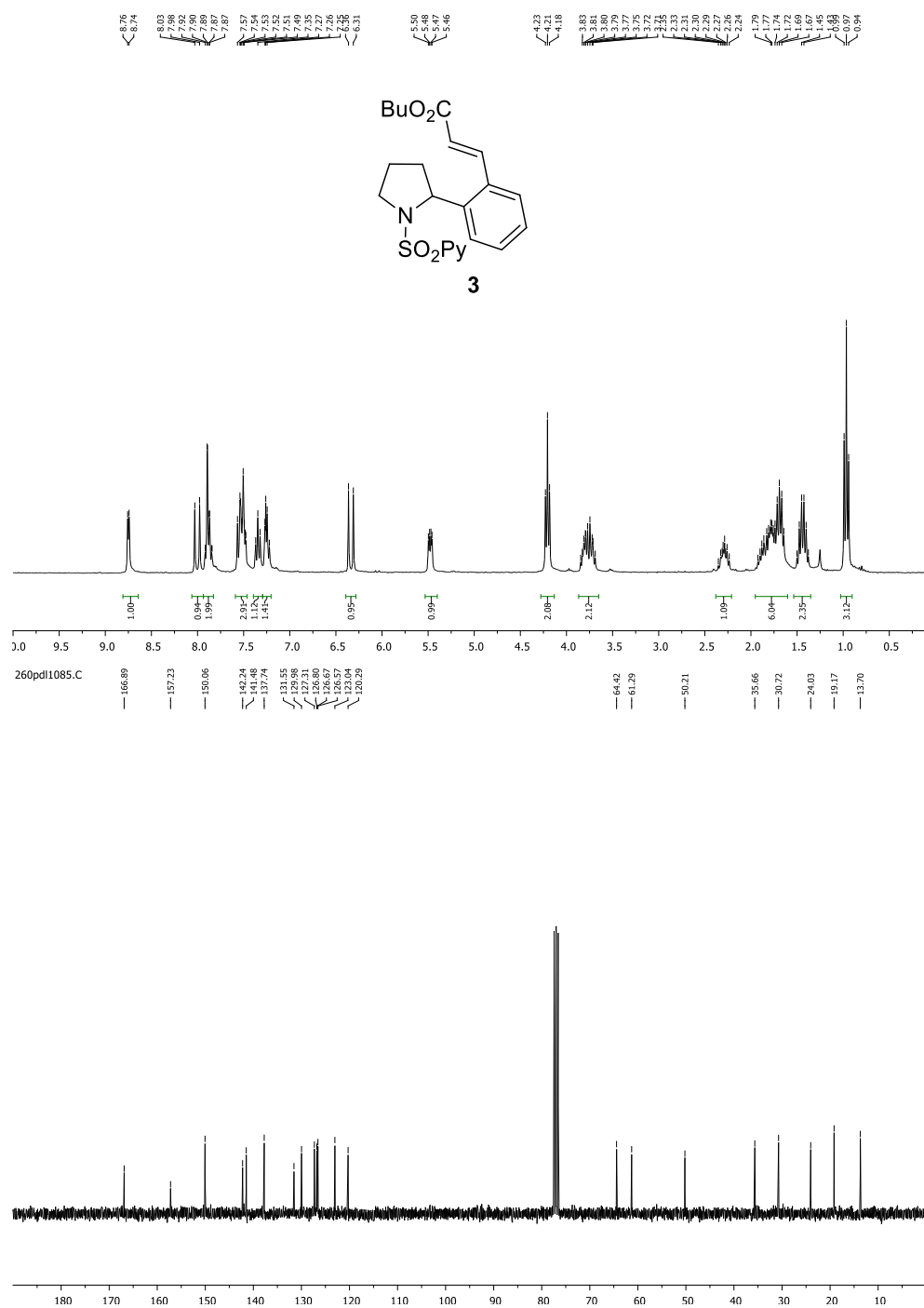
Anexo III



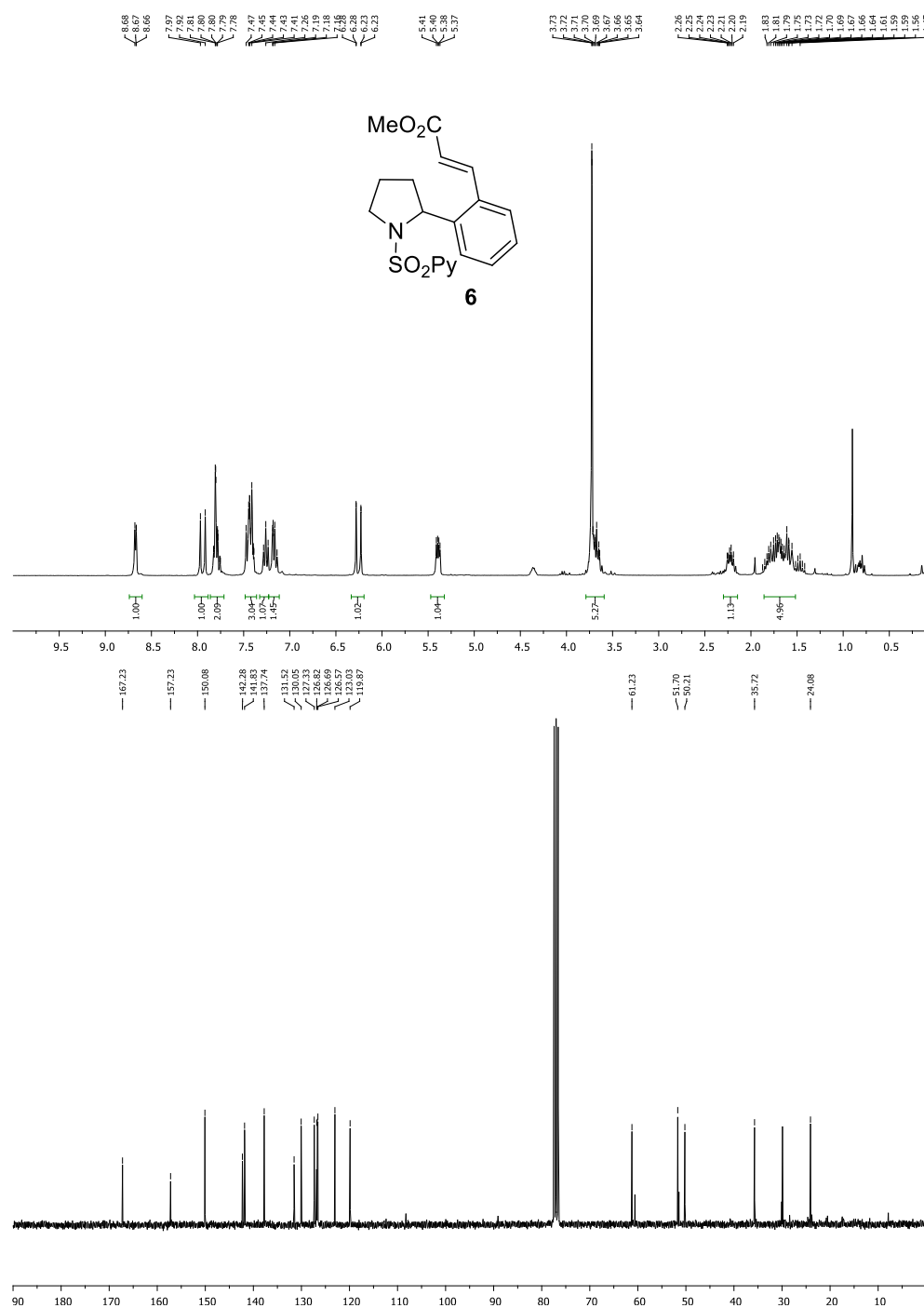


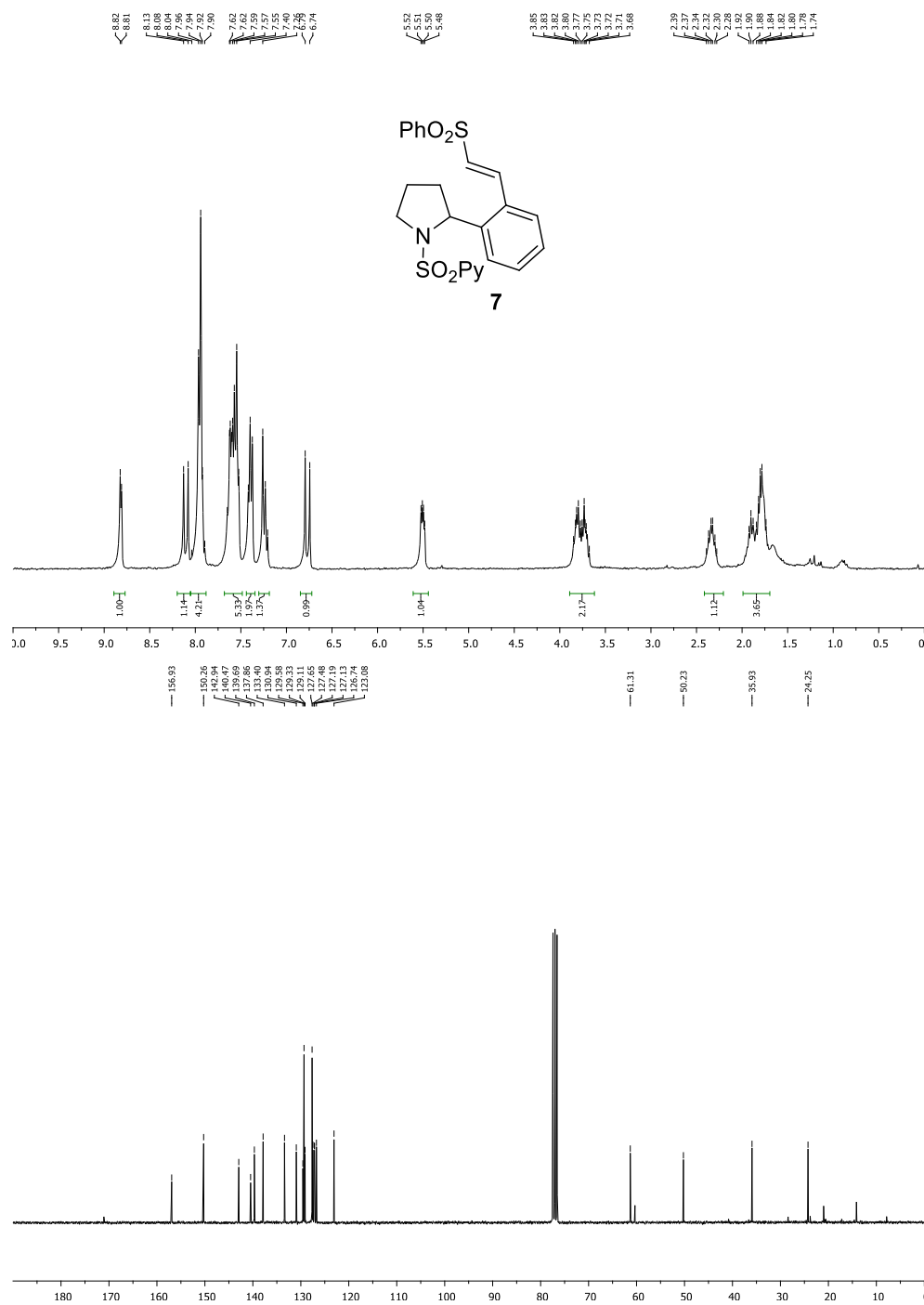
Anexo III



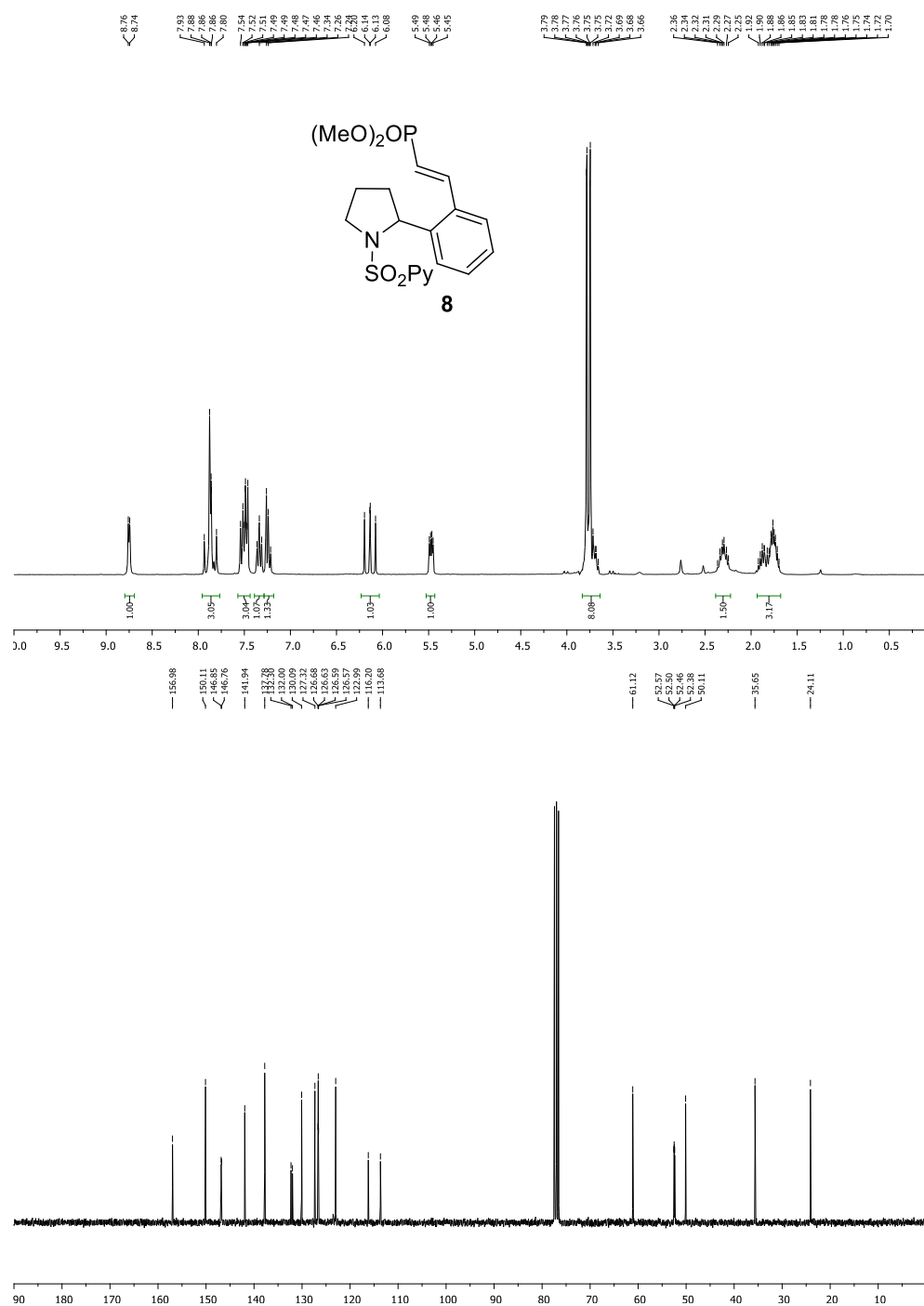


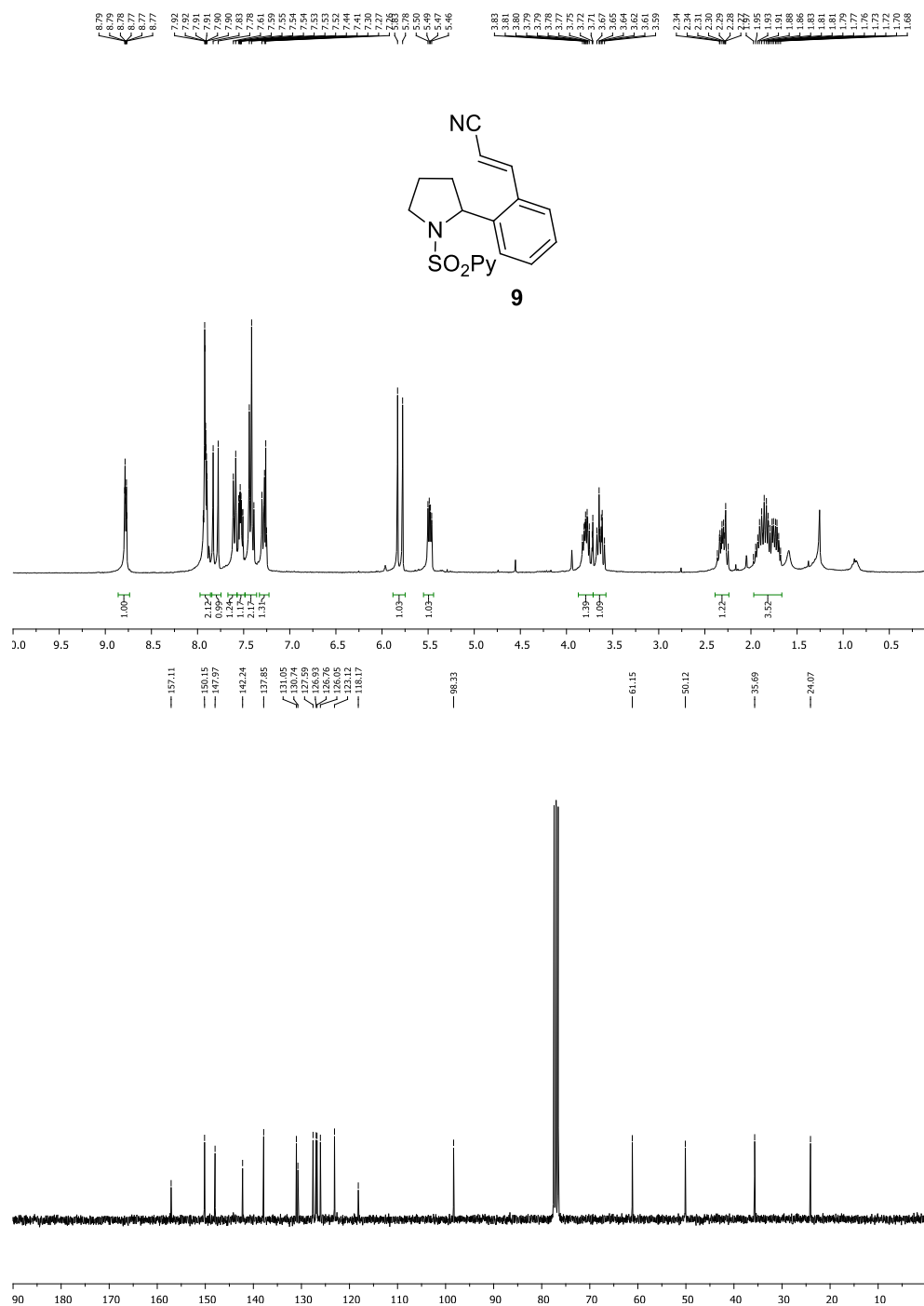
Anexo III

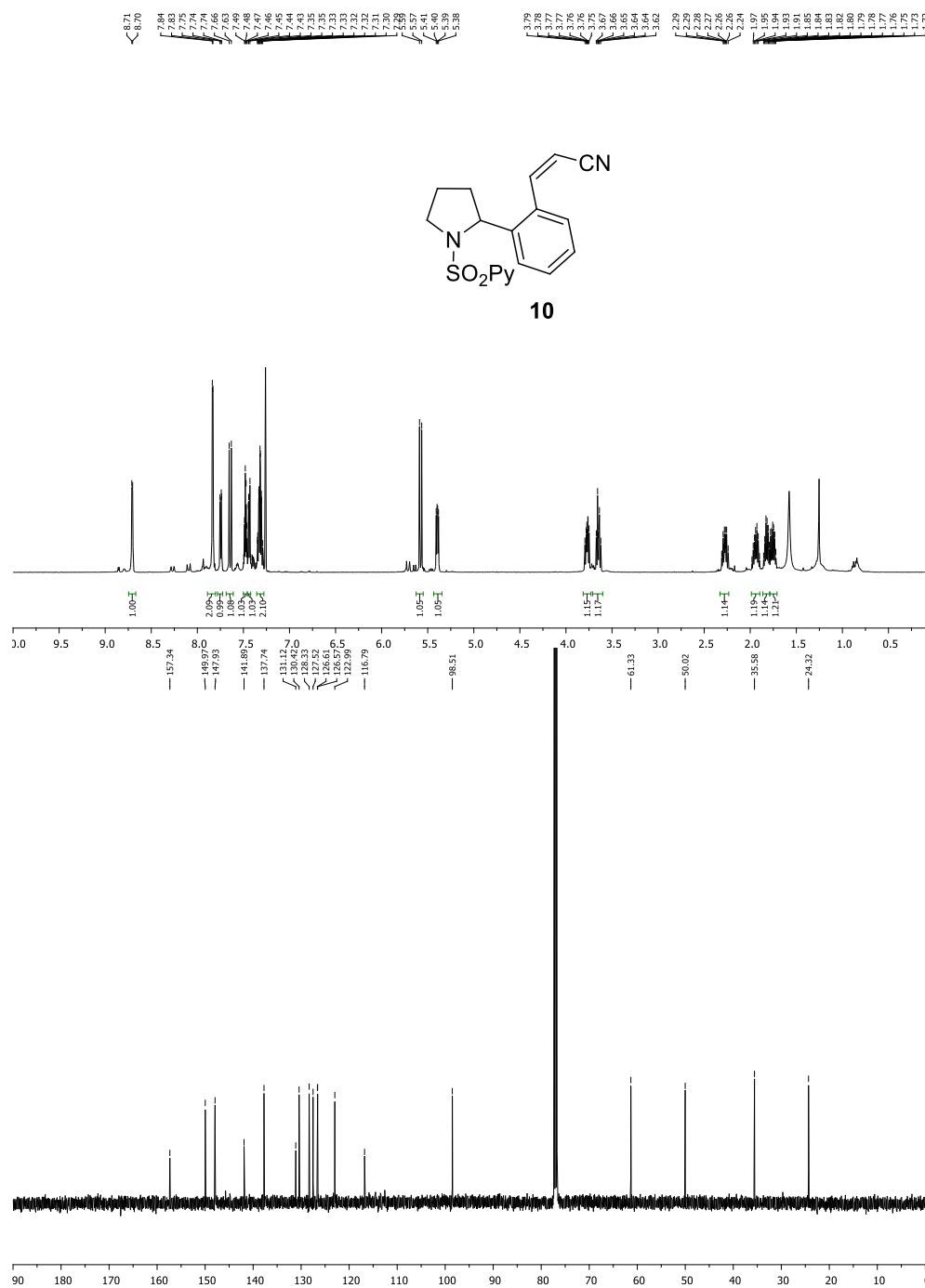


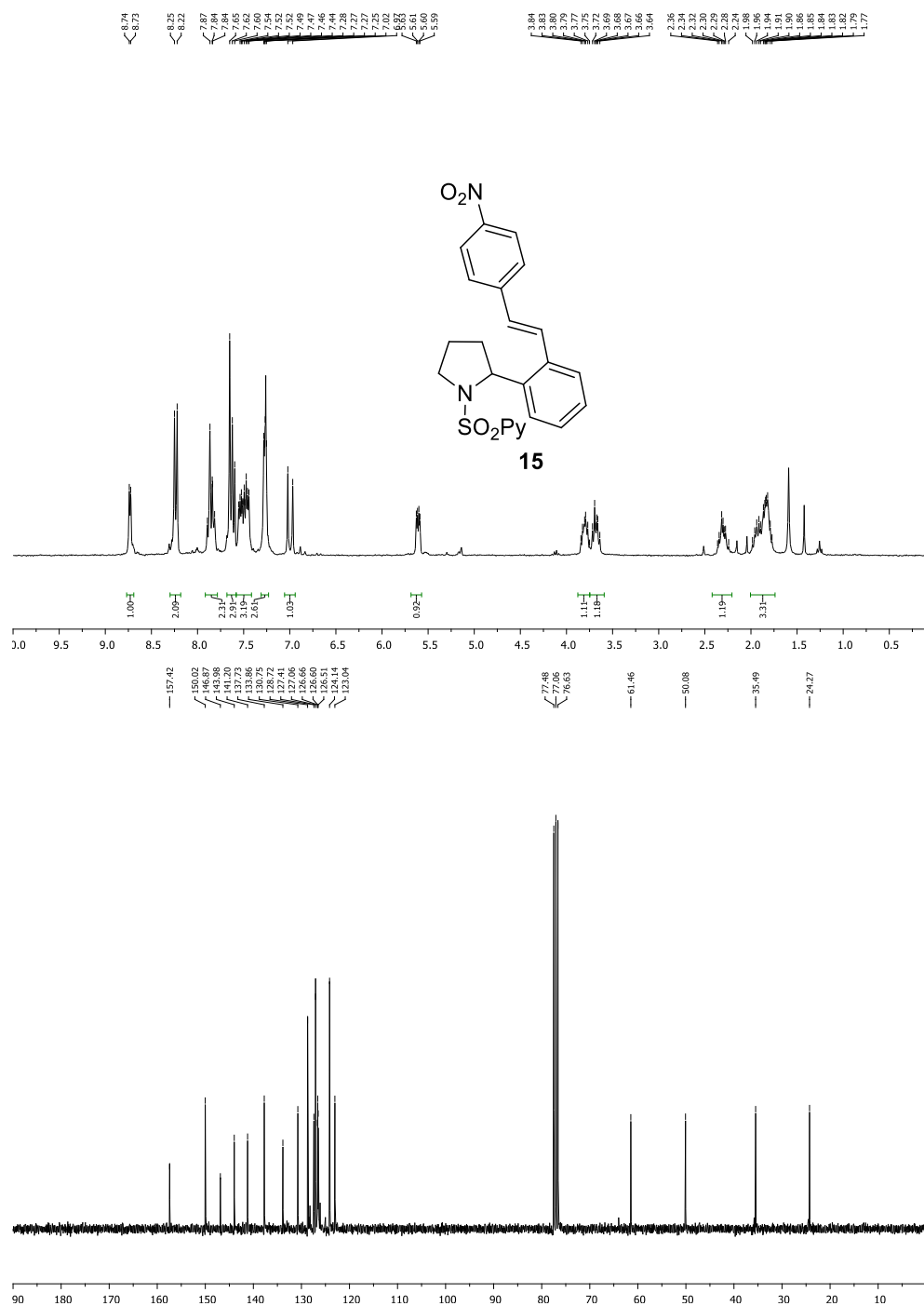


Anexo III

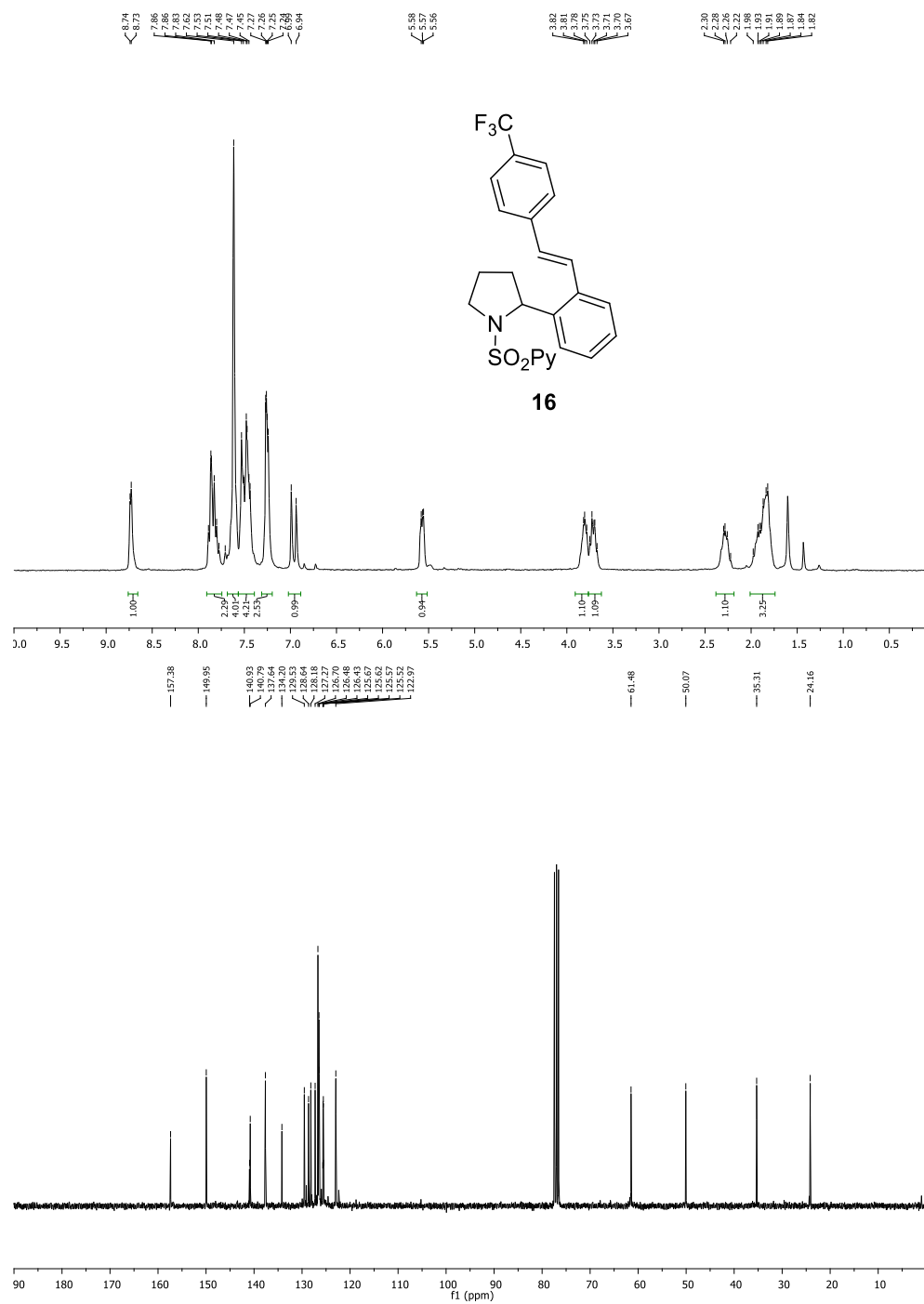


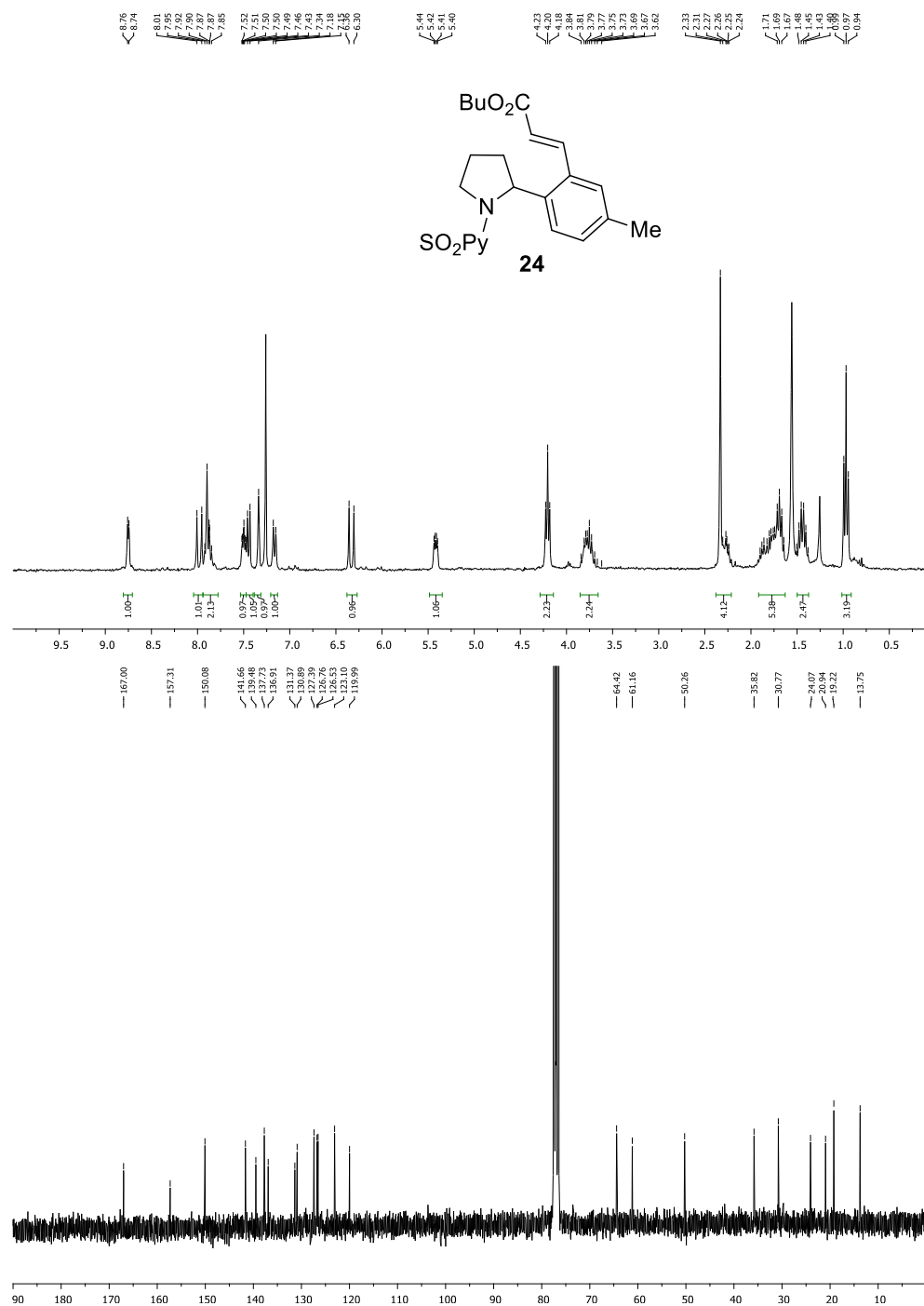




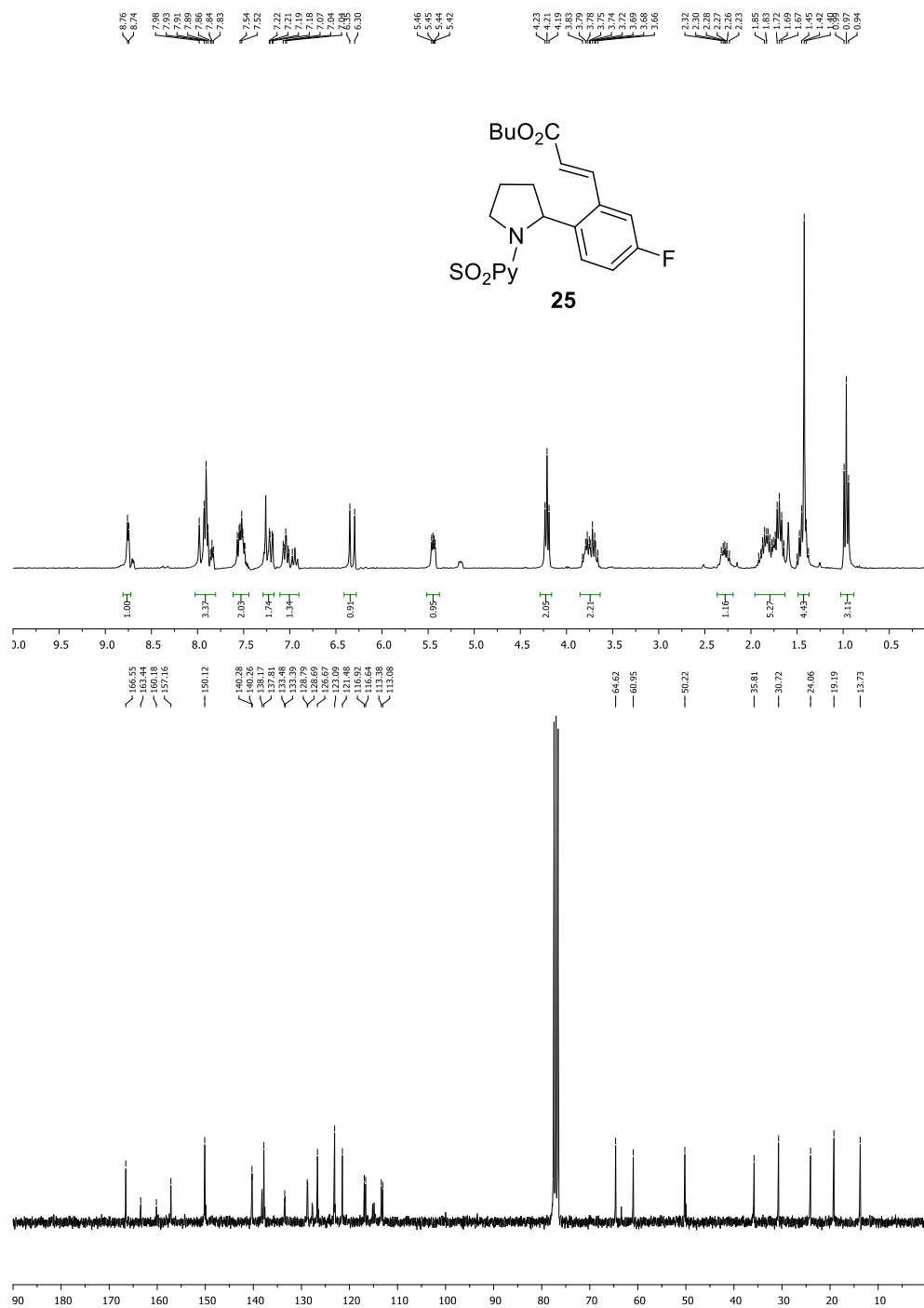


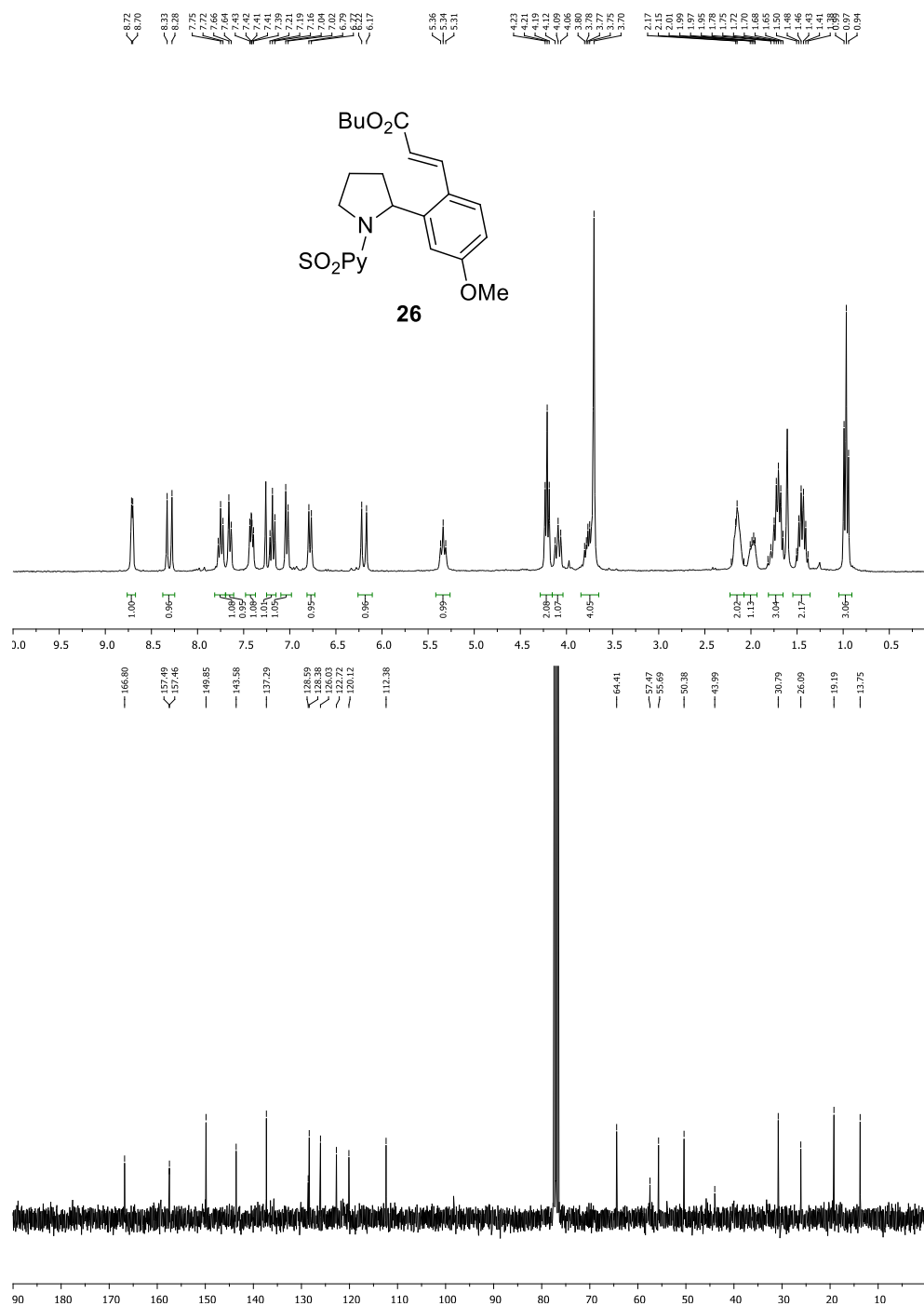
Anexo III



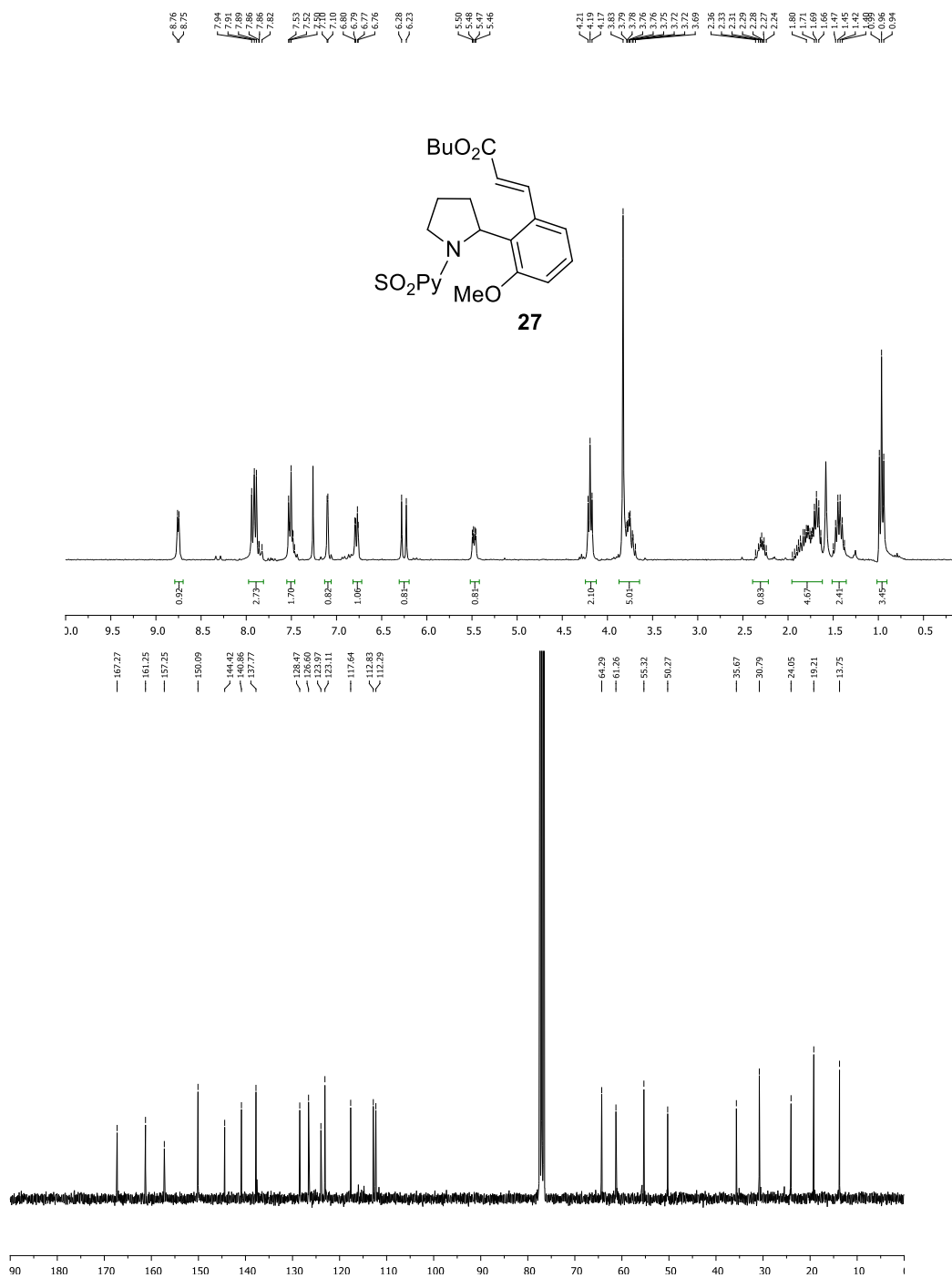


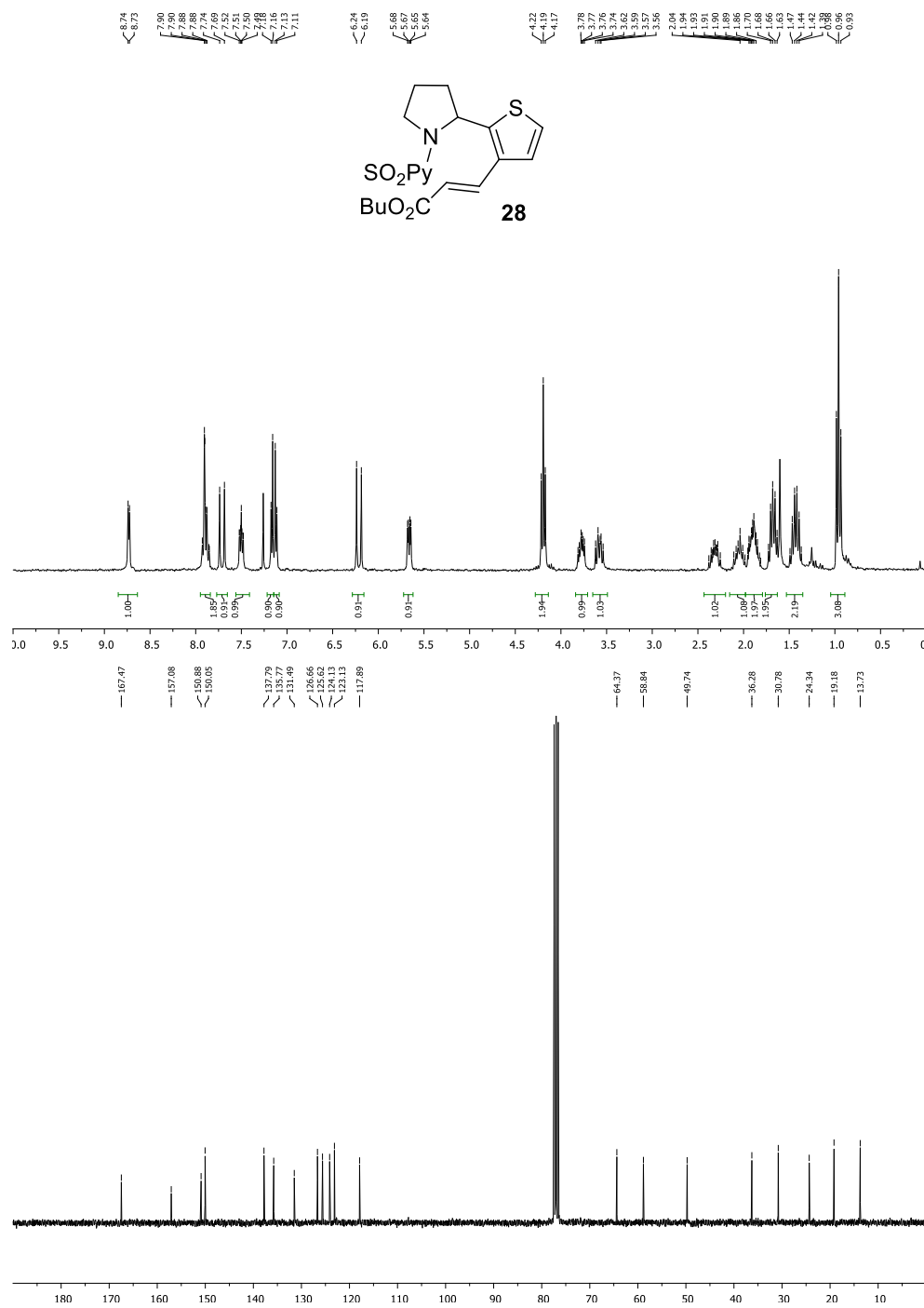
Anexo III



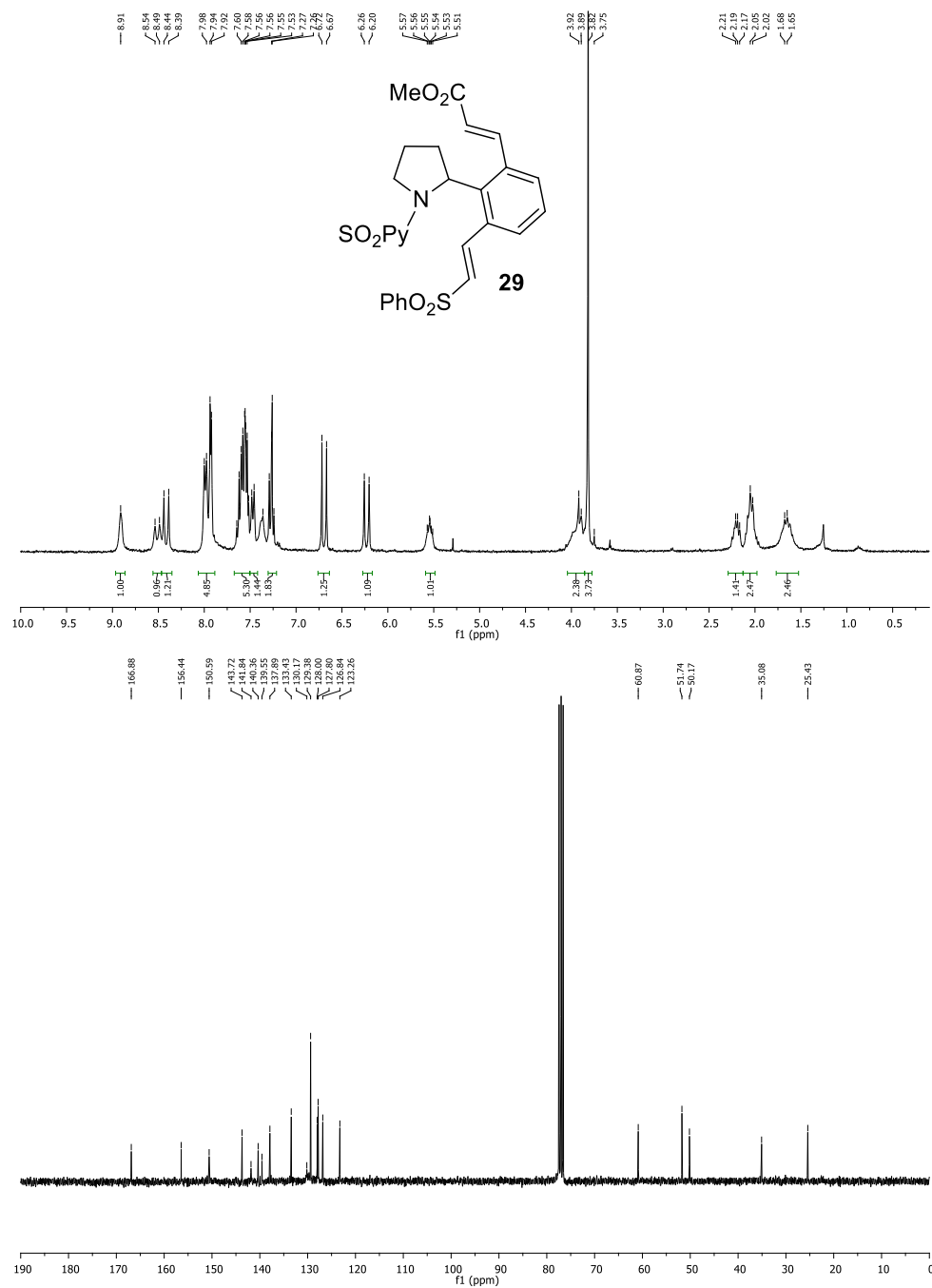


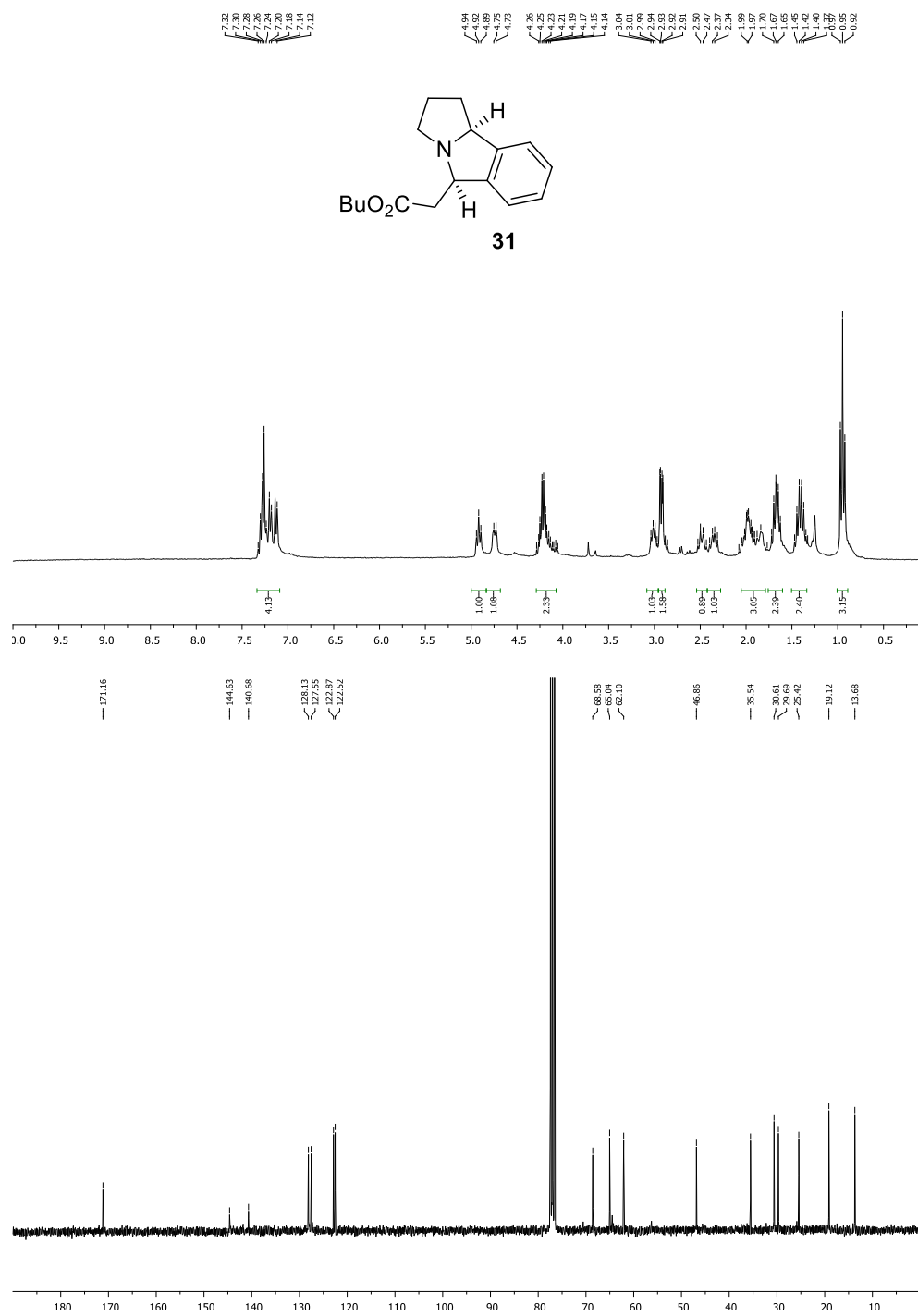
Anexo III



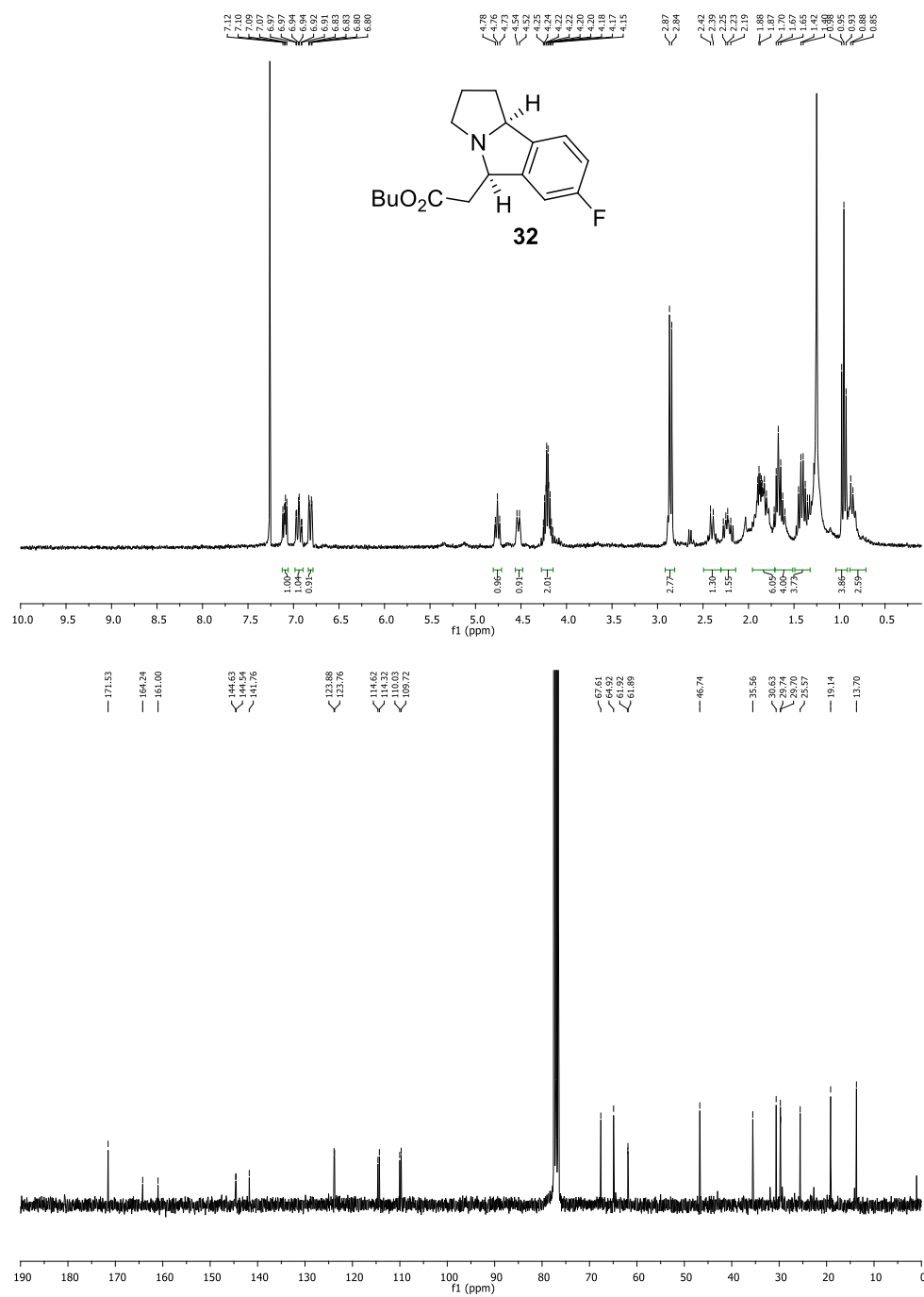


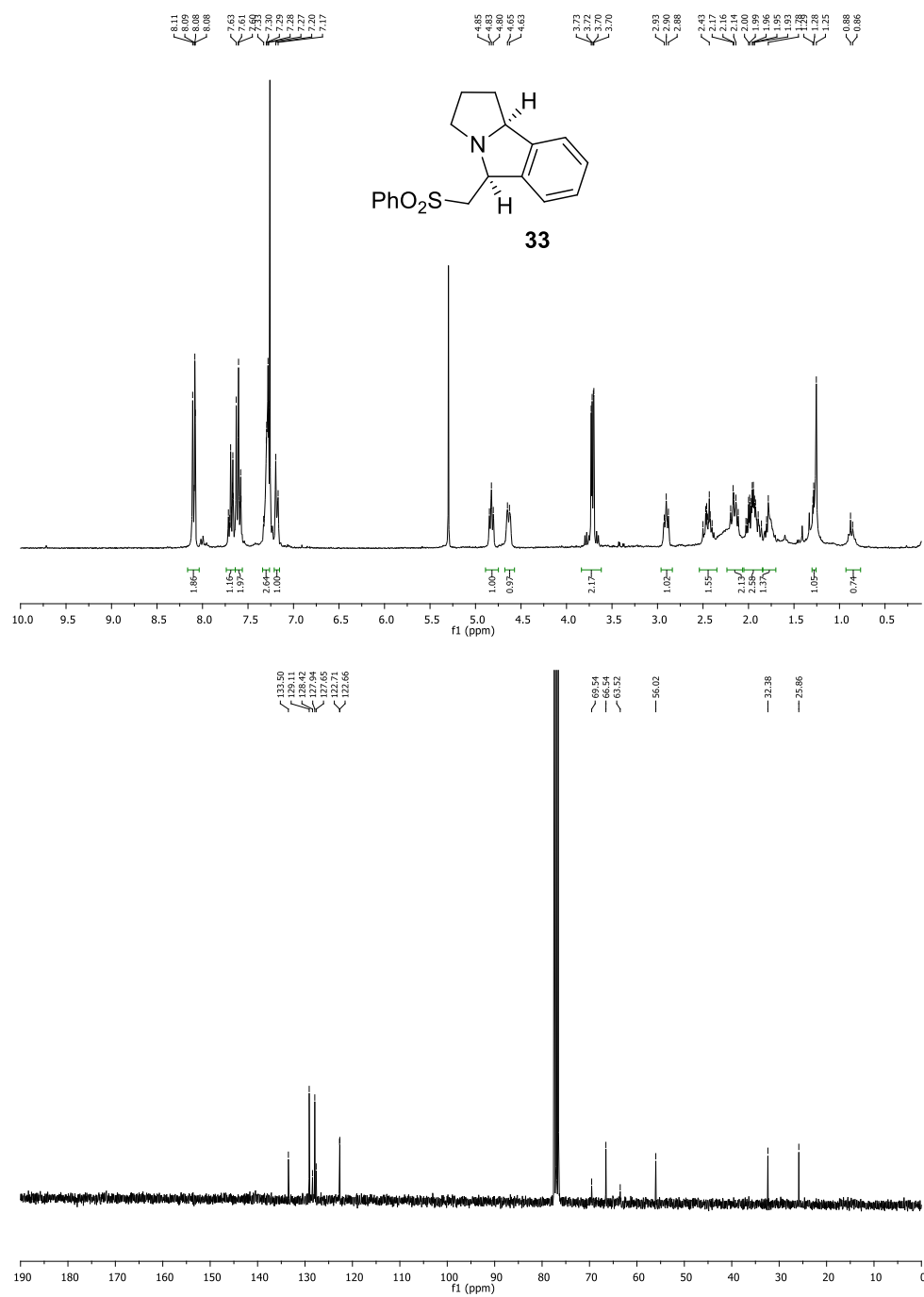
Anexo III



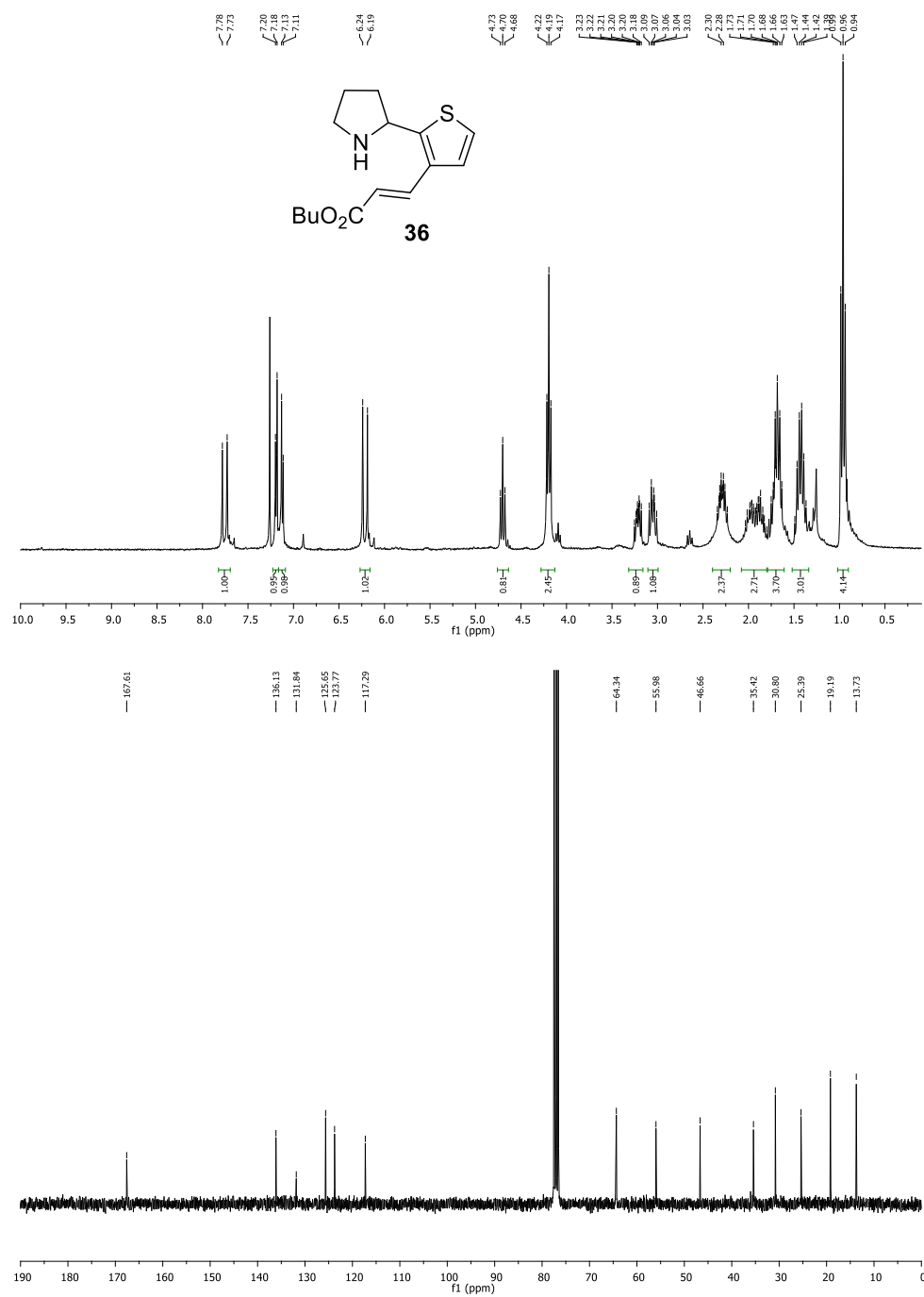


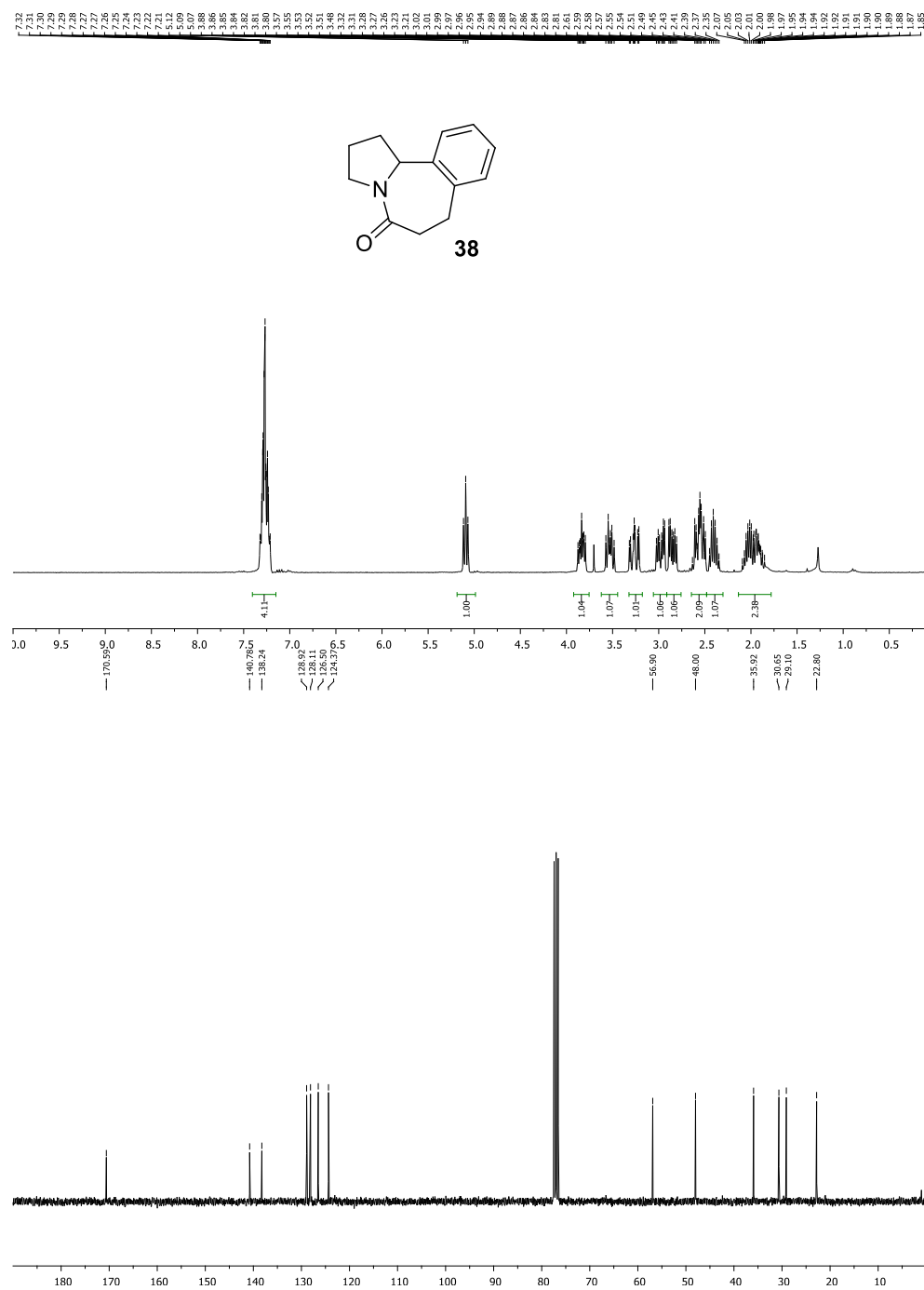
Anexo III



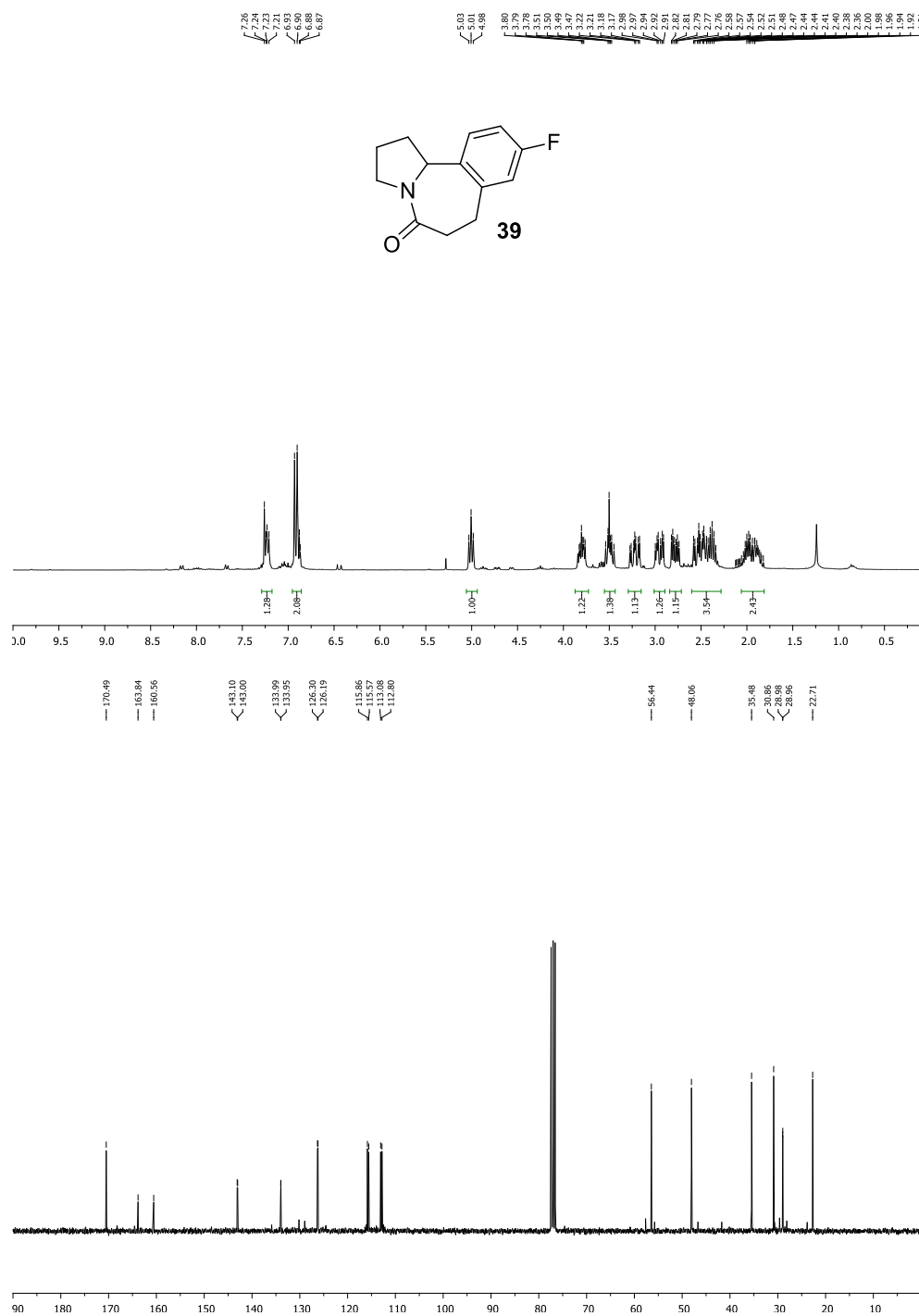


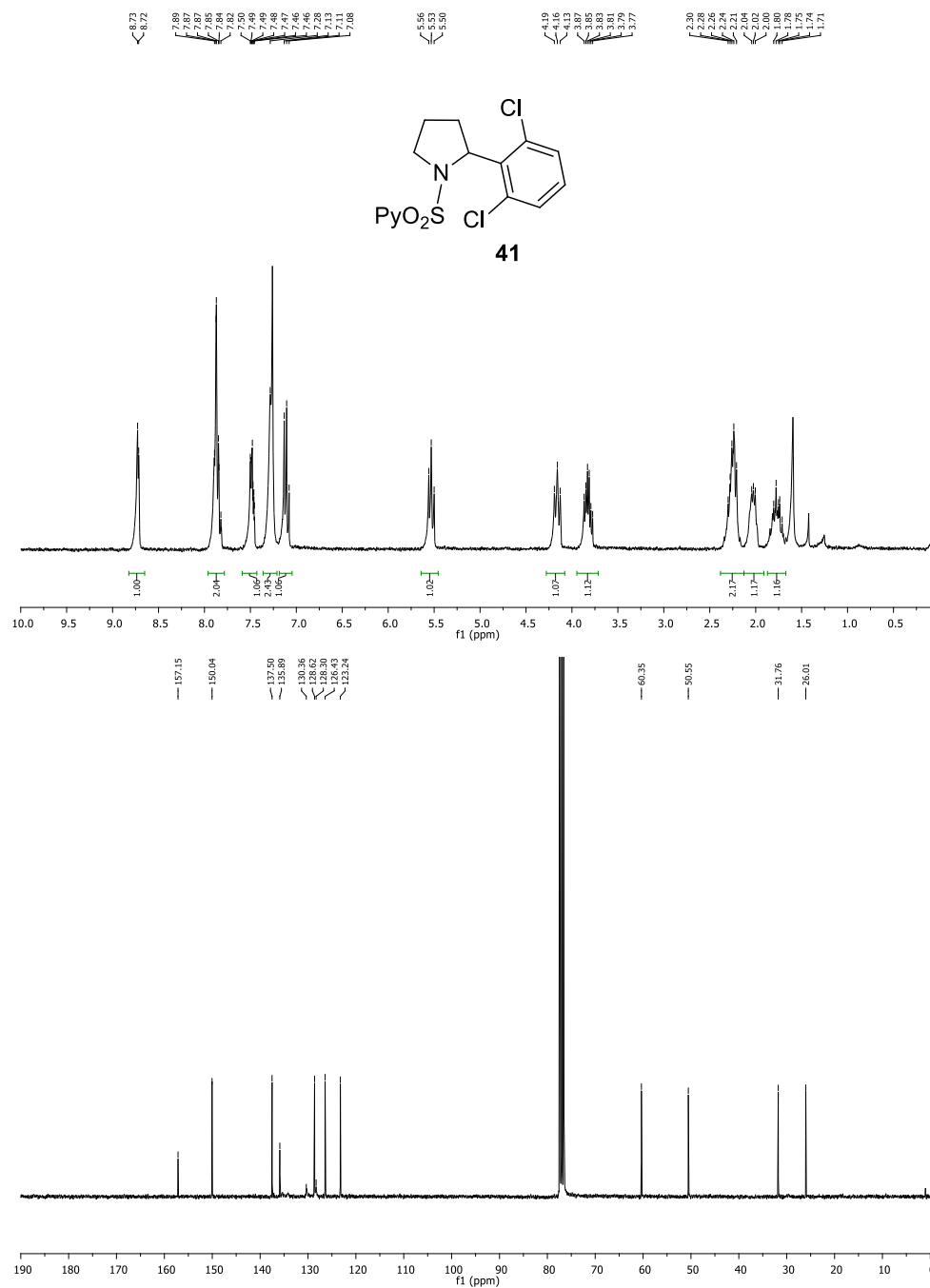
Anexo III



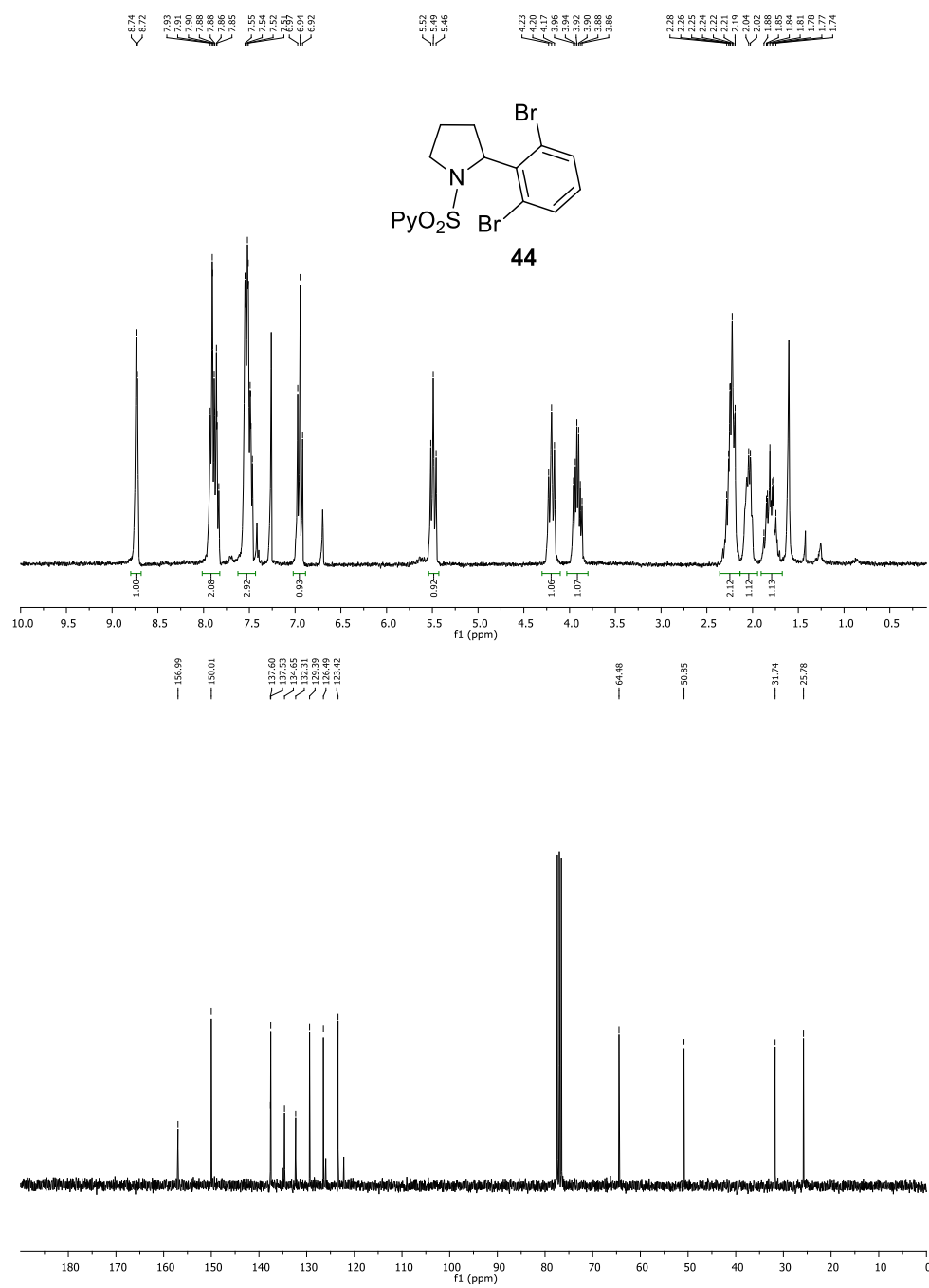


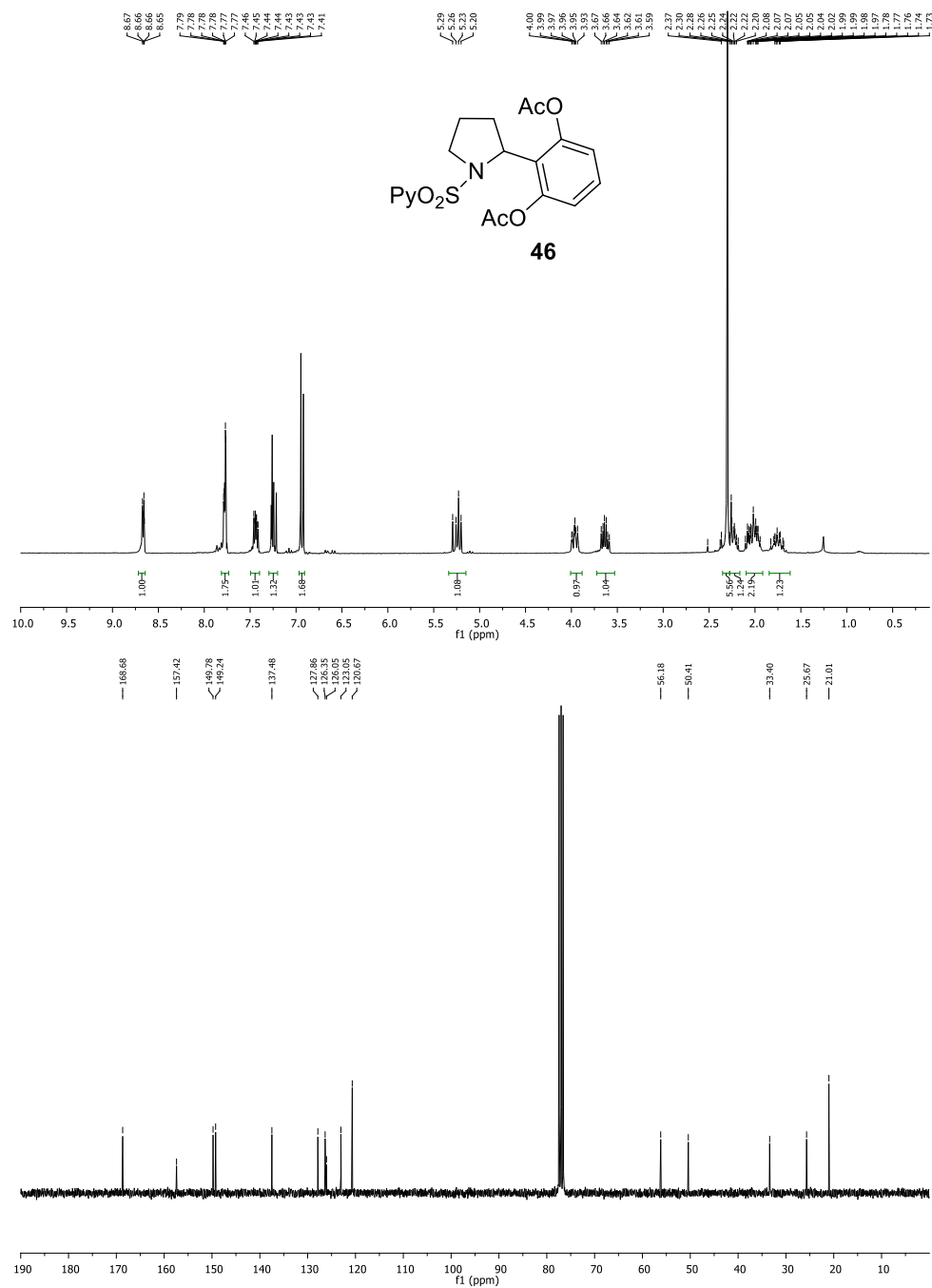
Anexo III

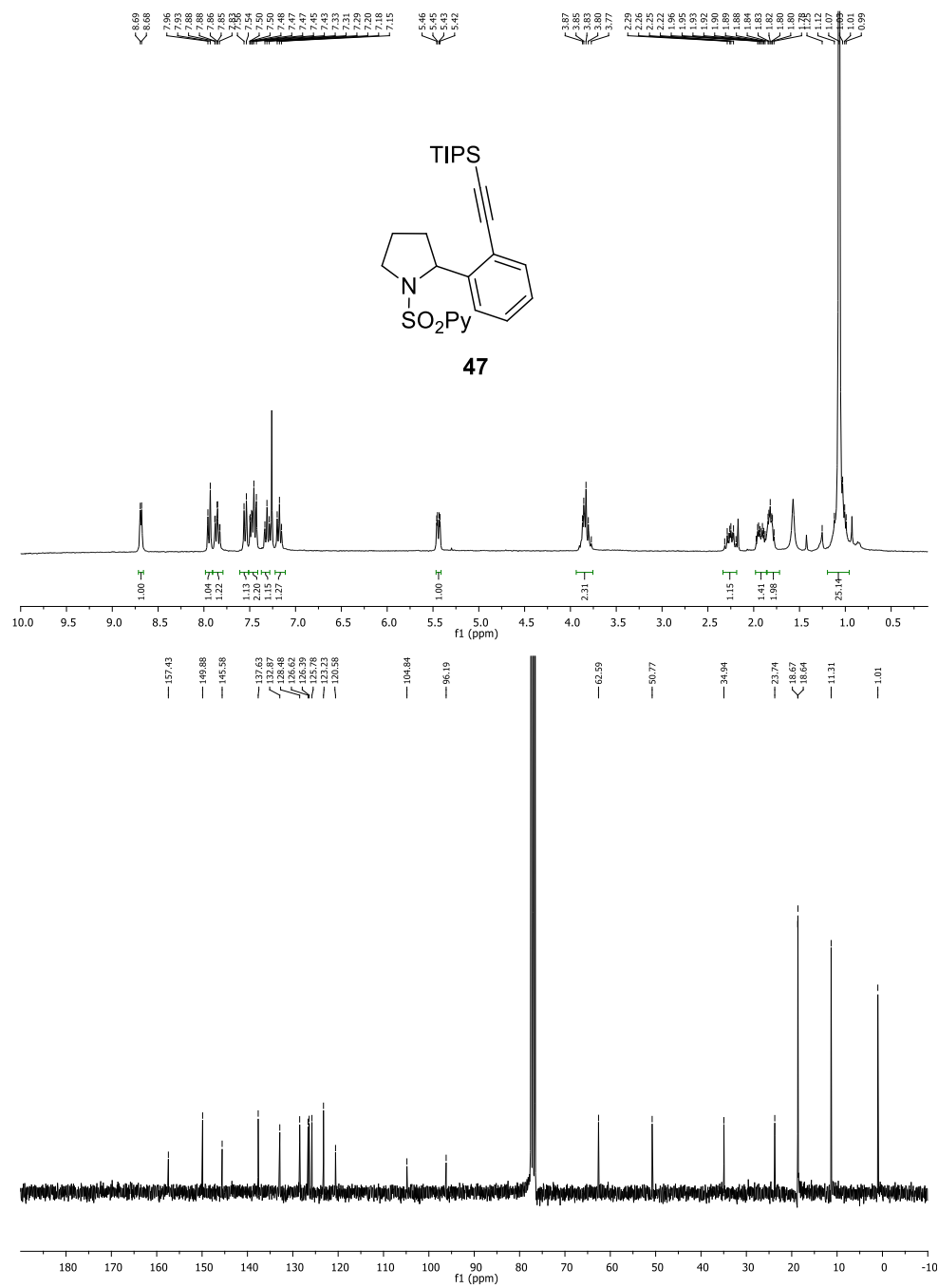




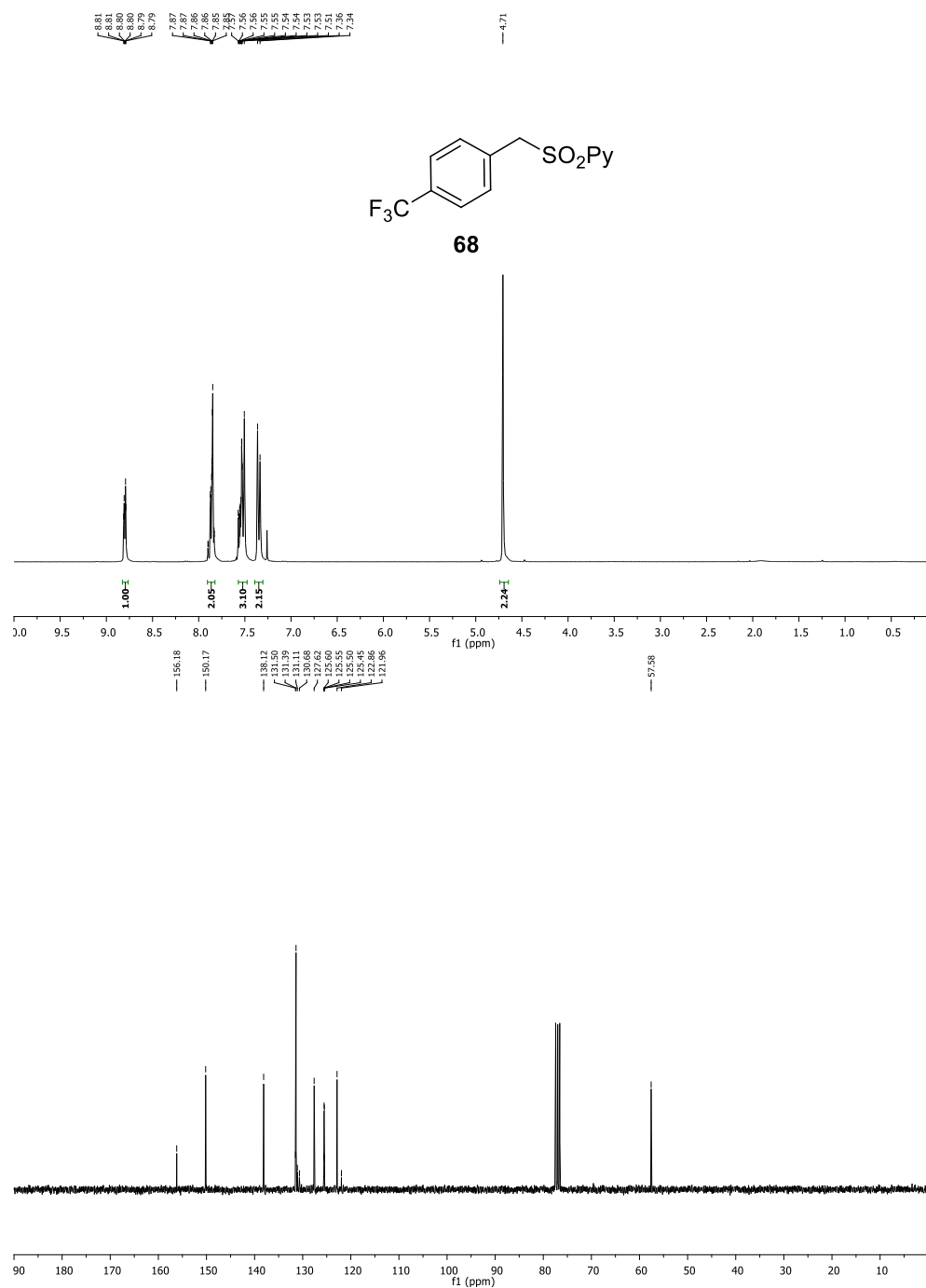
Anexo III



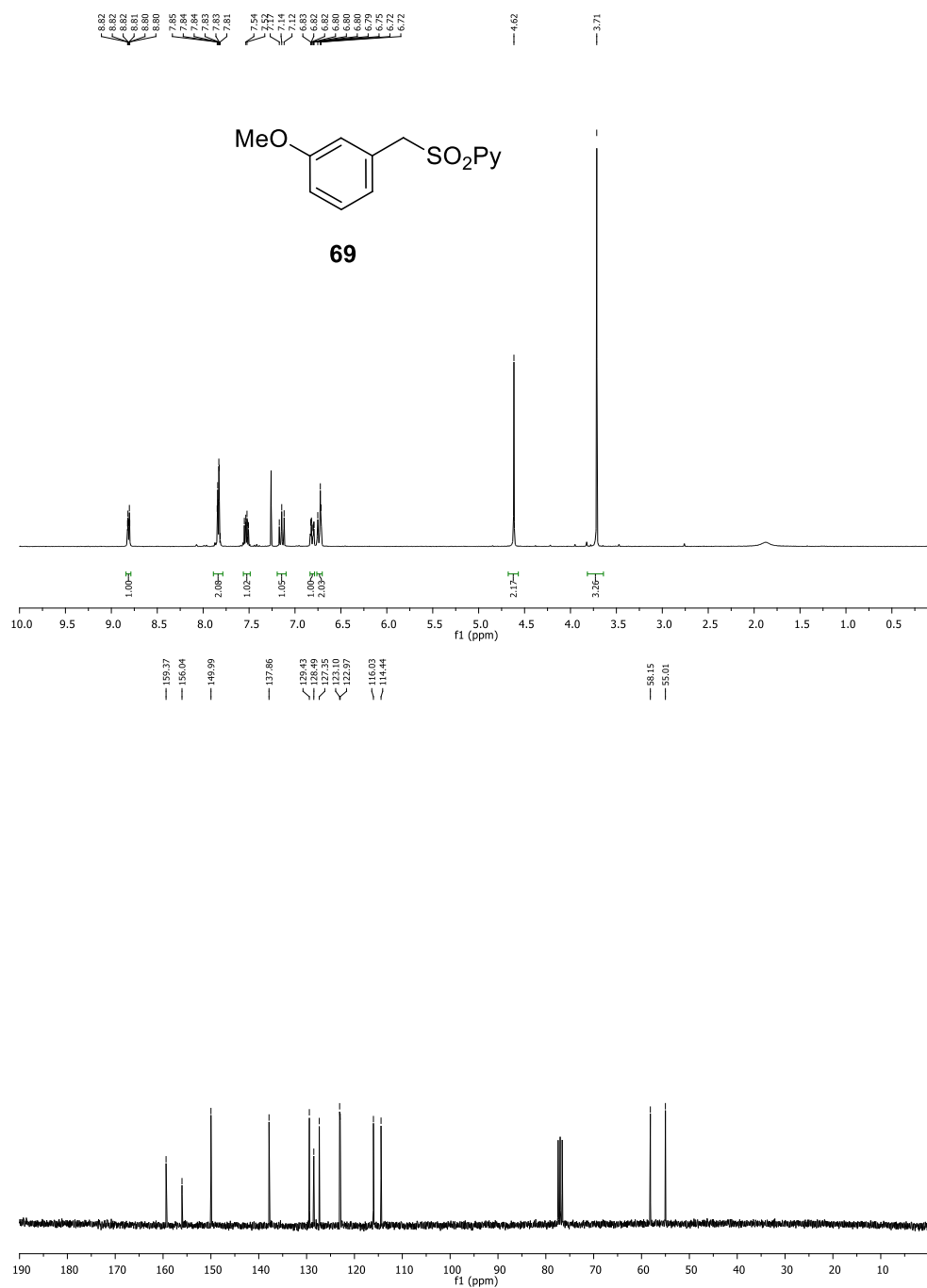


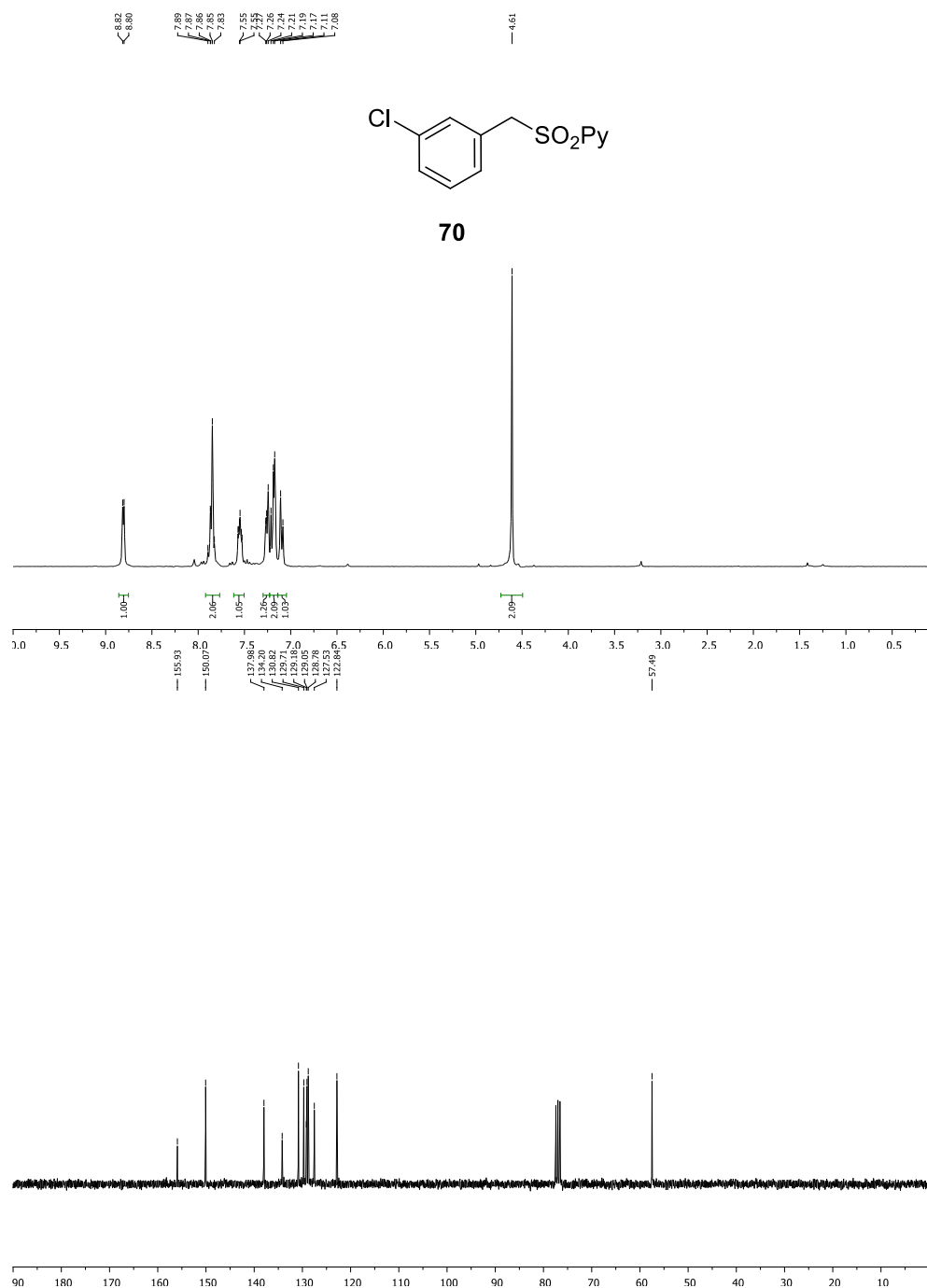


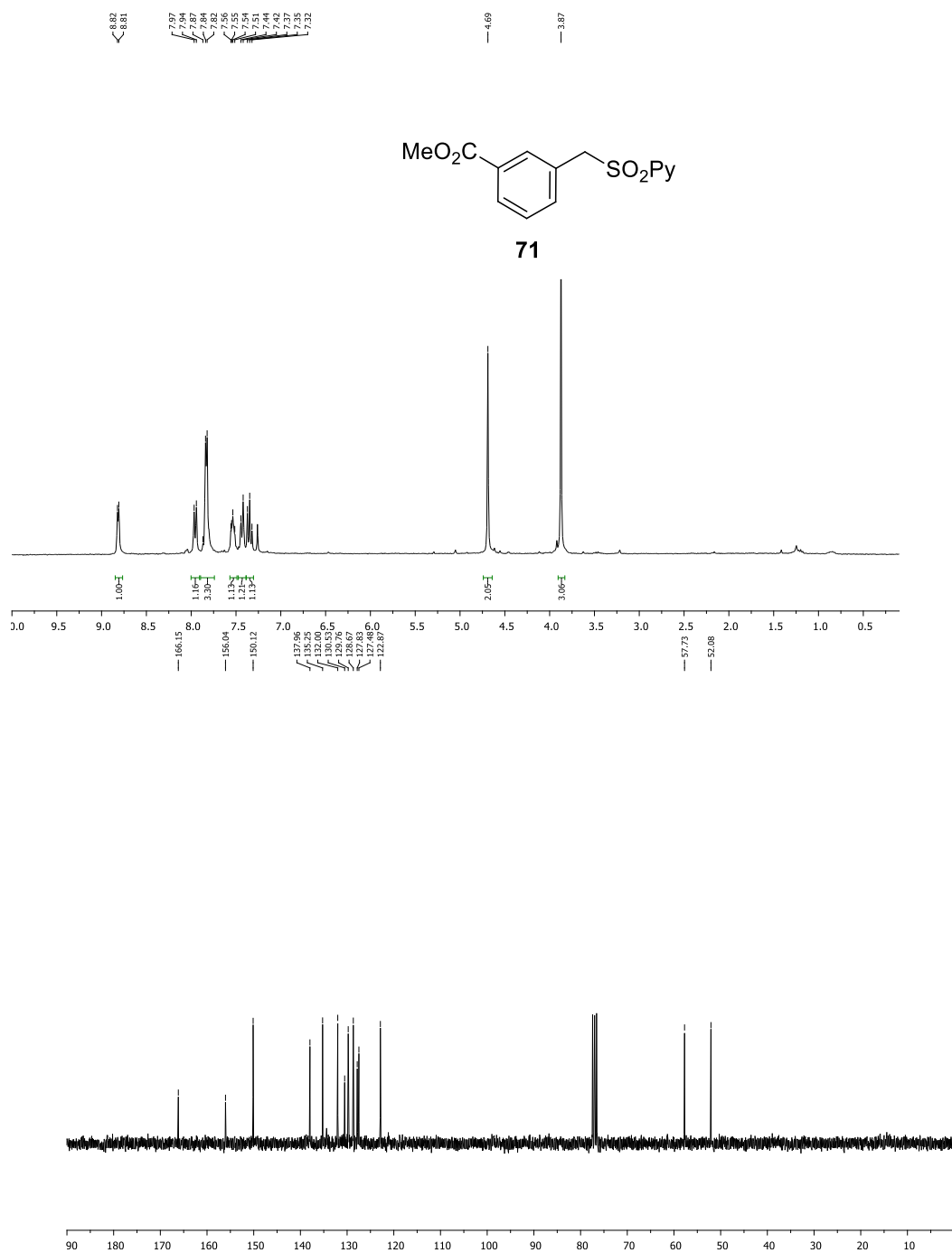
ANEXO III-B: Espectros de RMN del capítulo 3

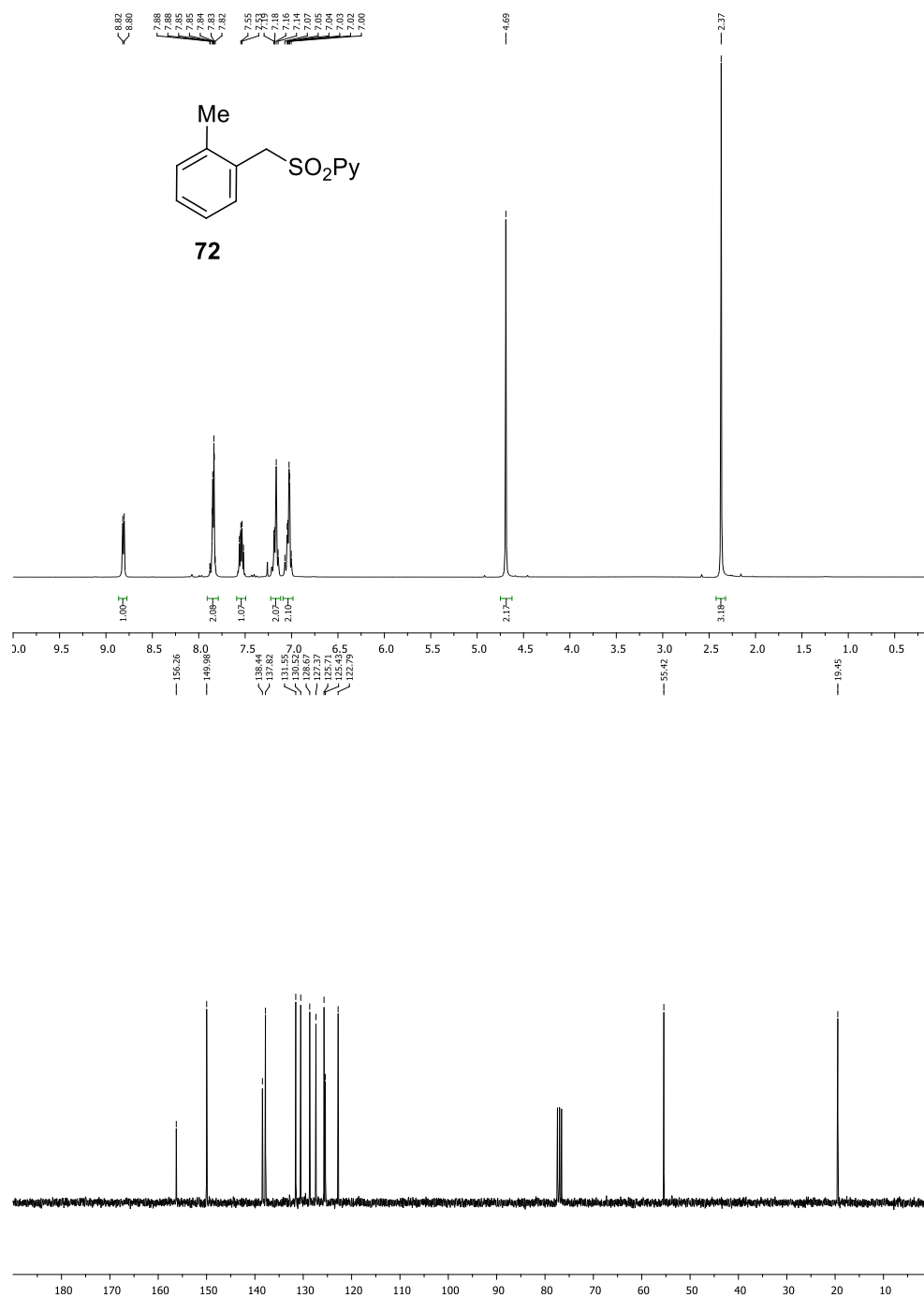


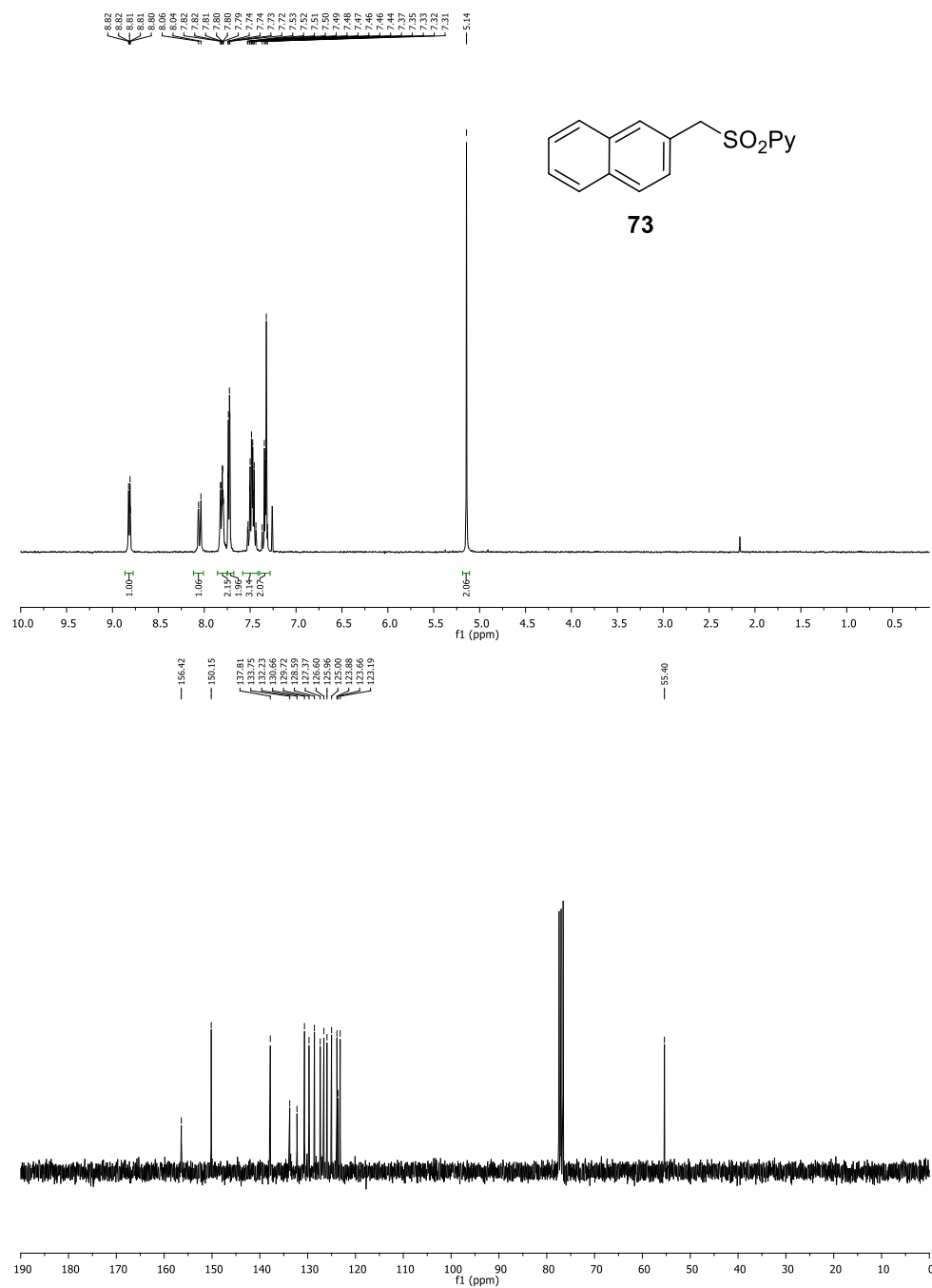
Anexo III



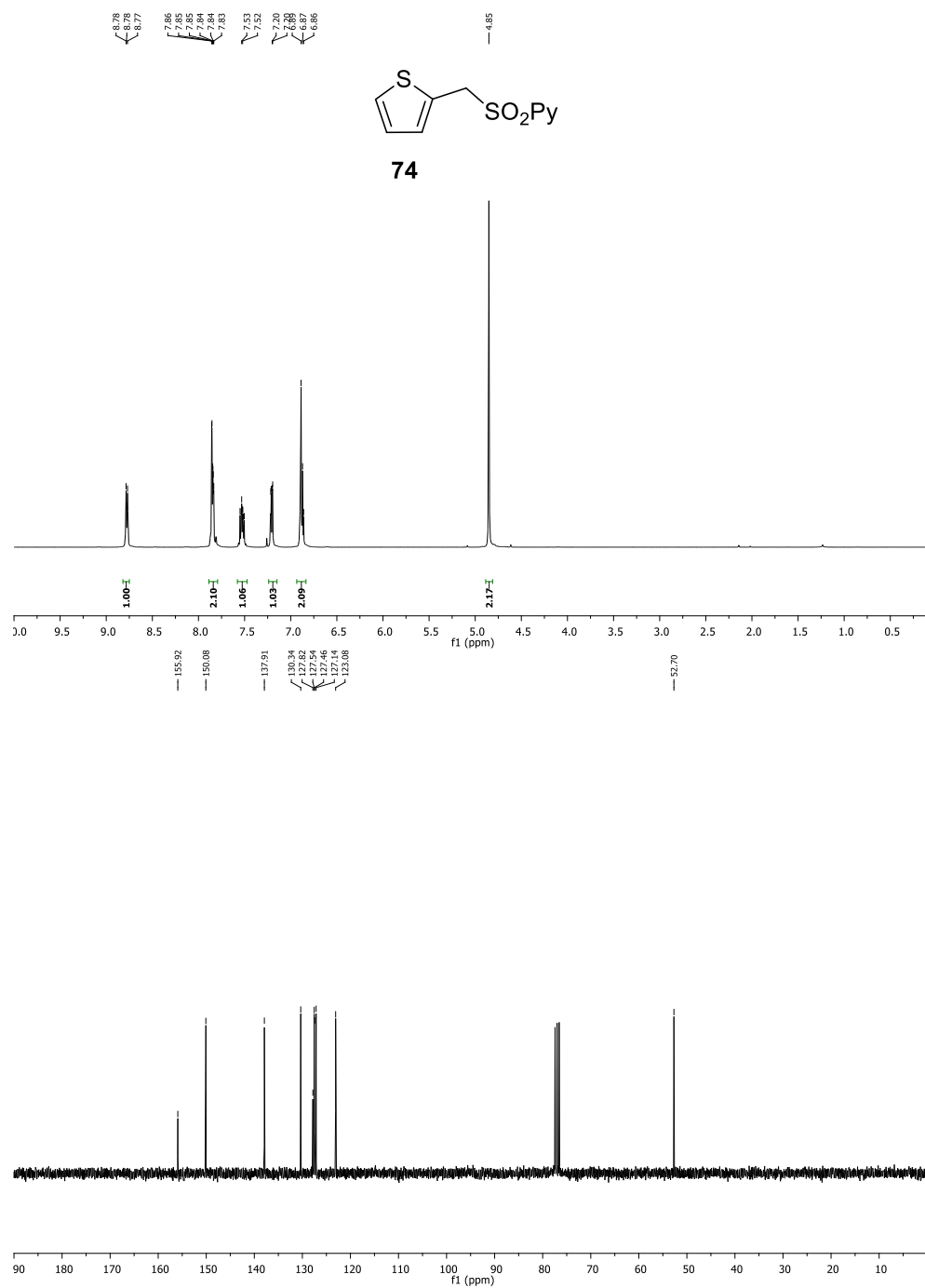


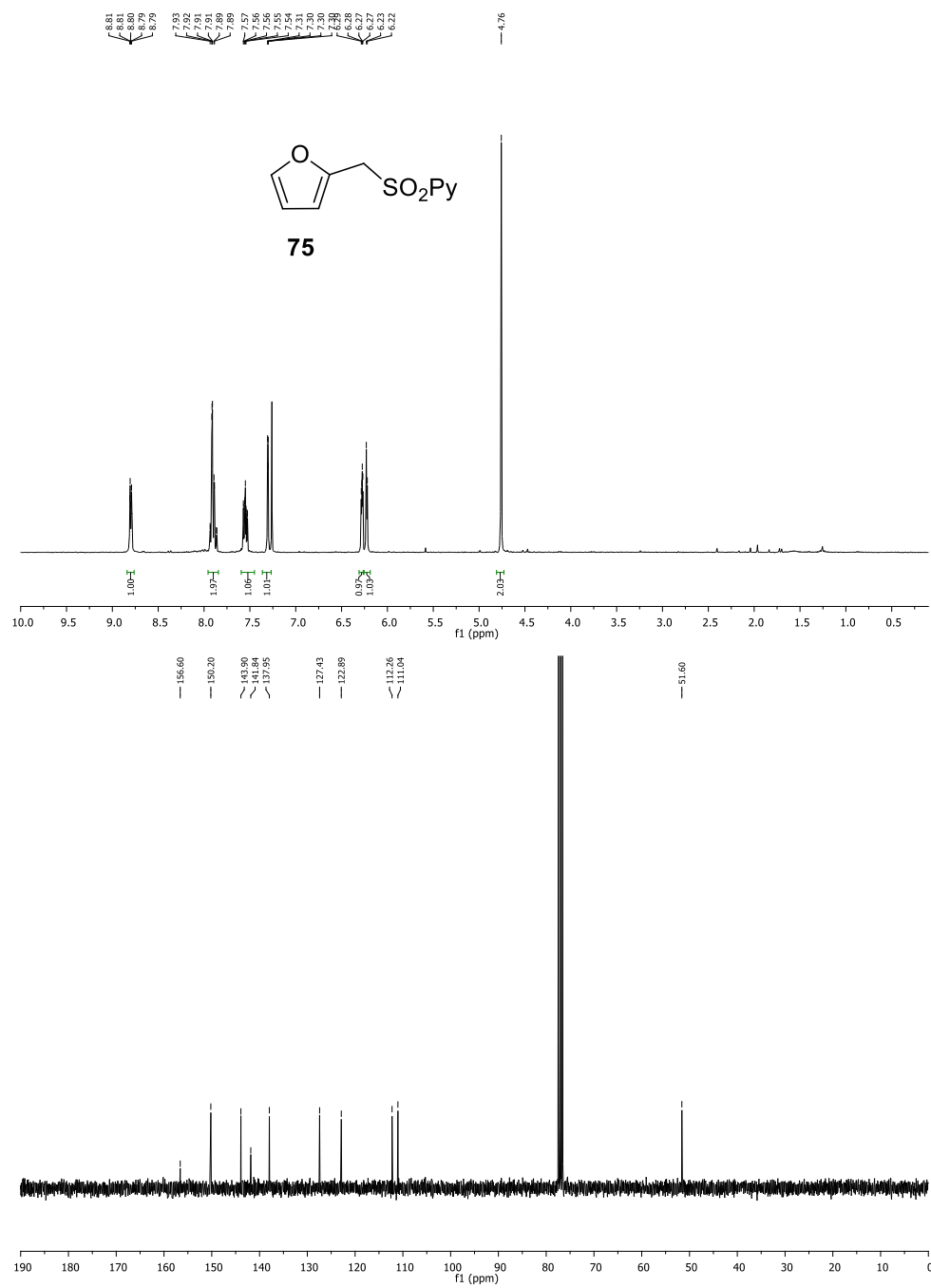




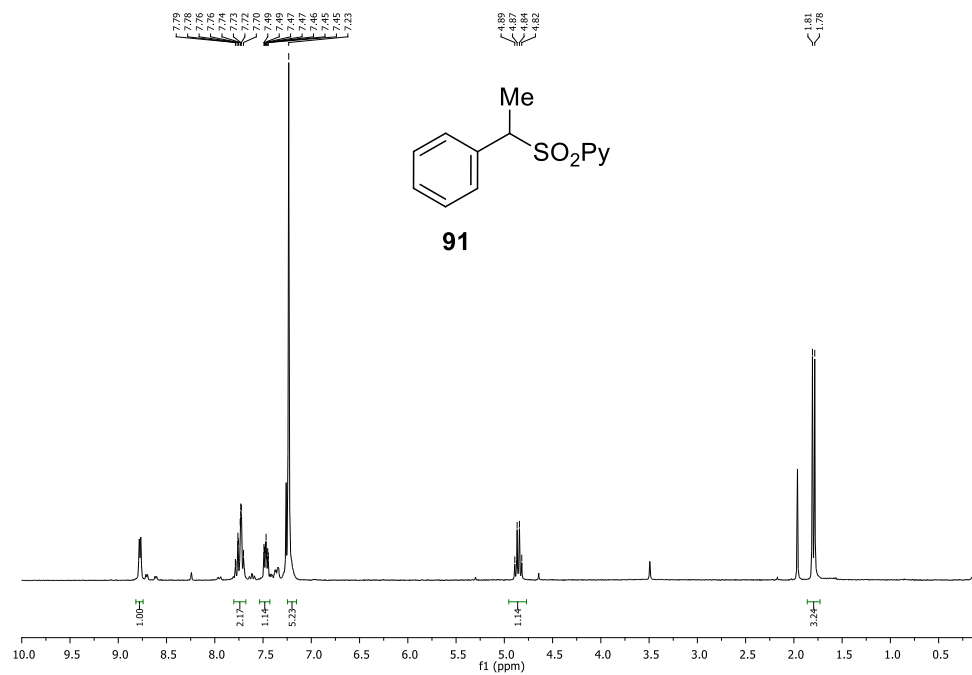


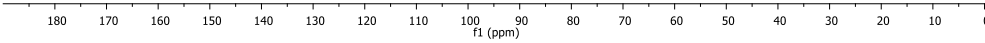
Anexo III



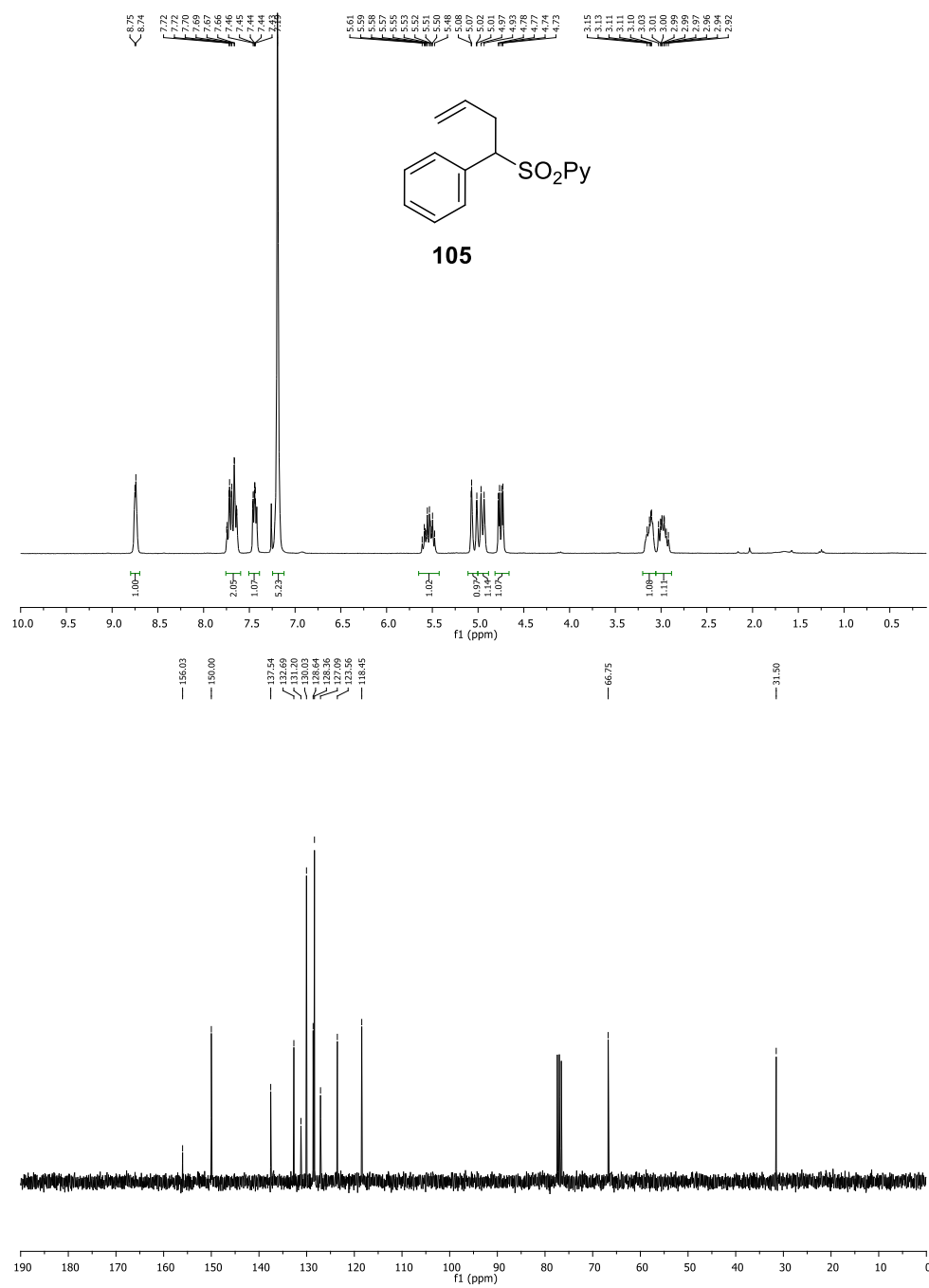


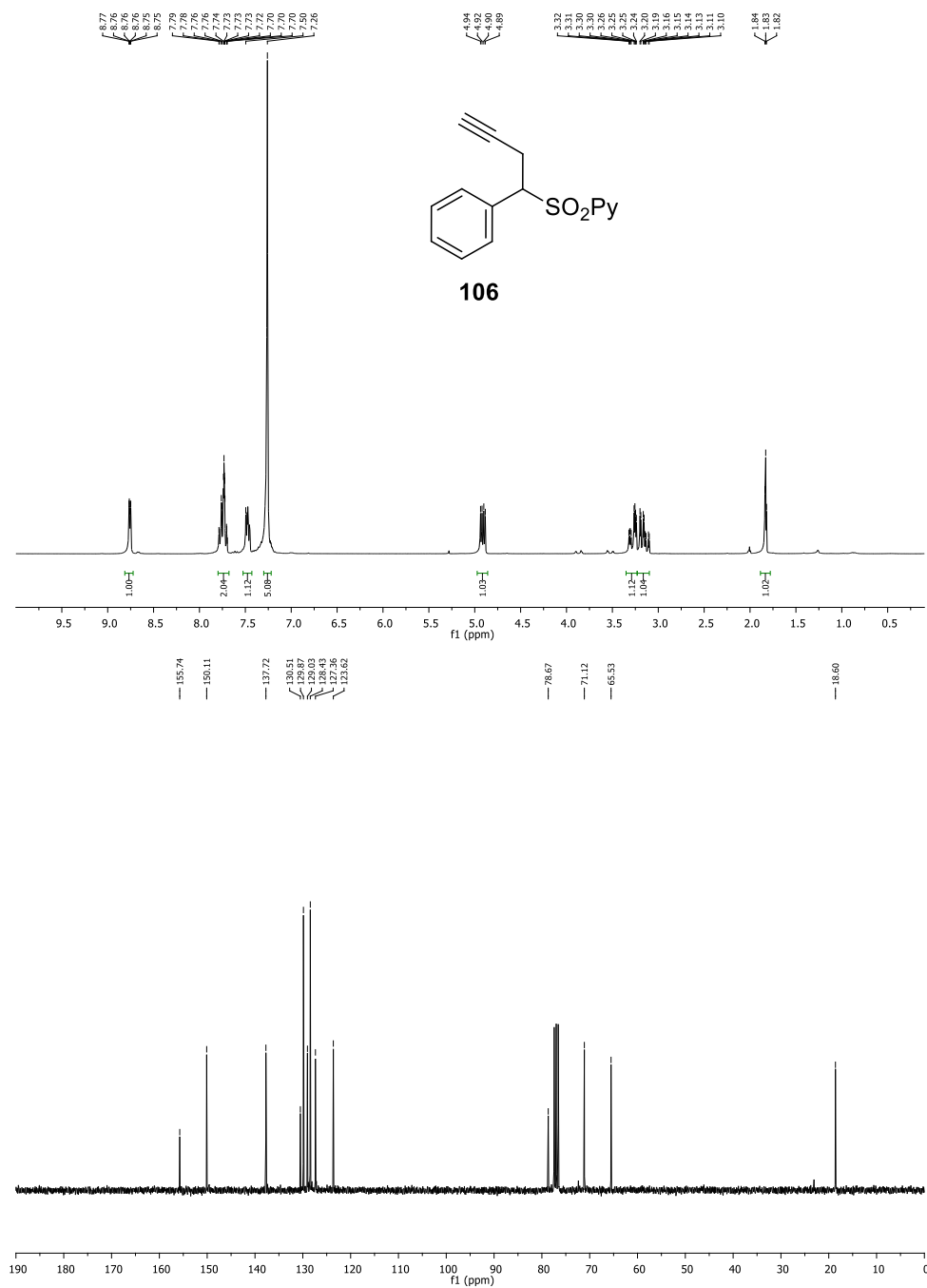
Anexo III



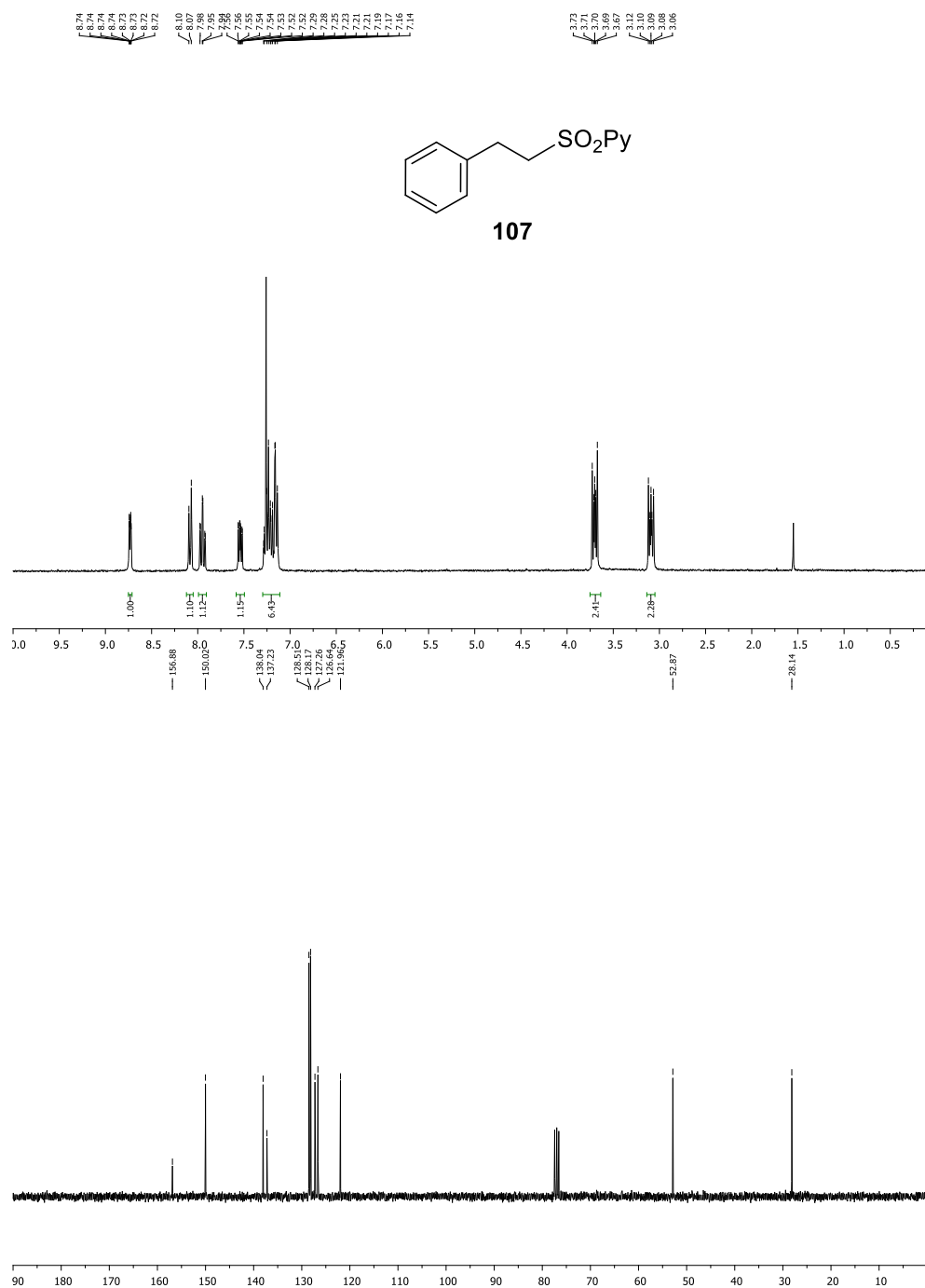


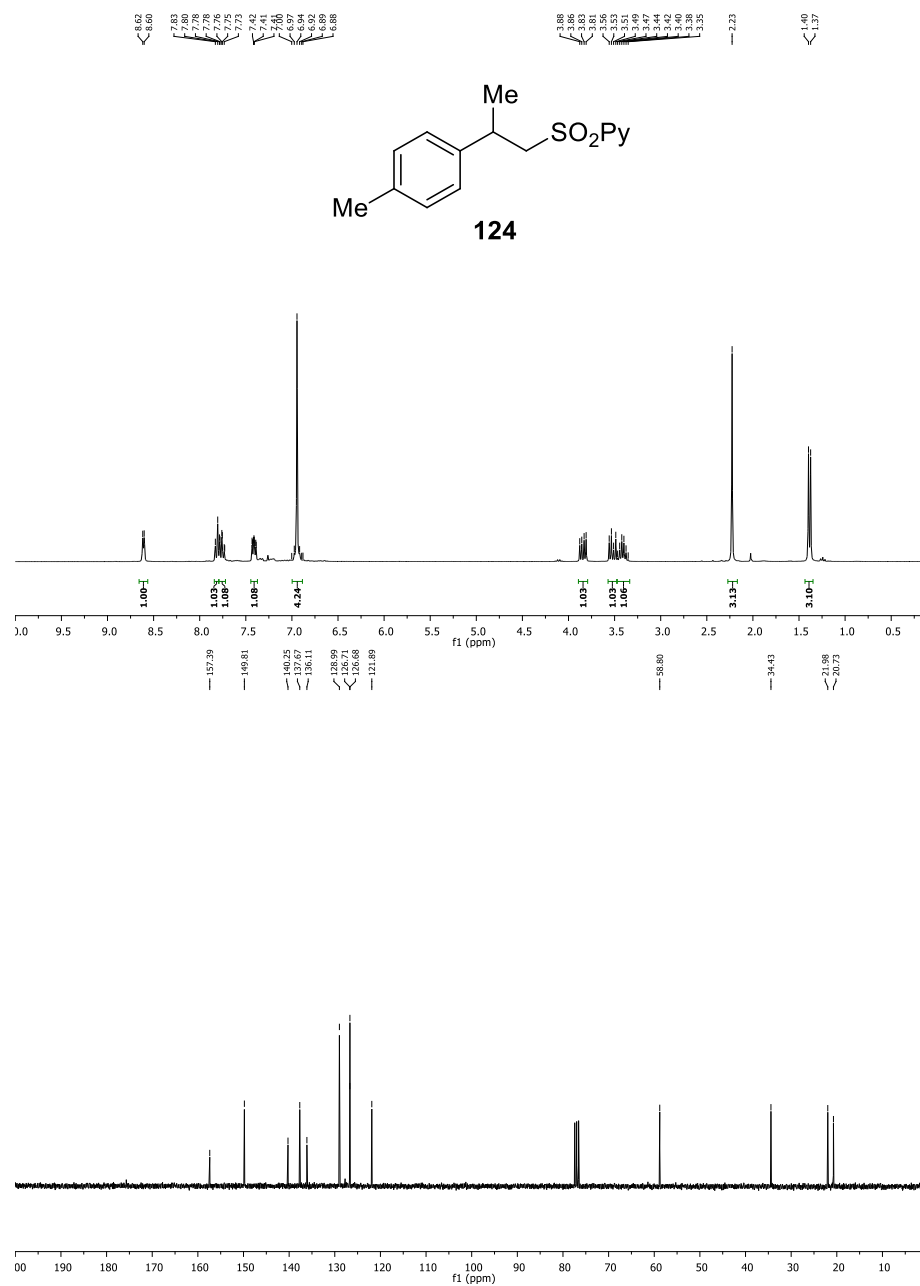
Anexo III



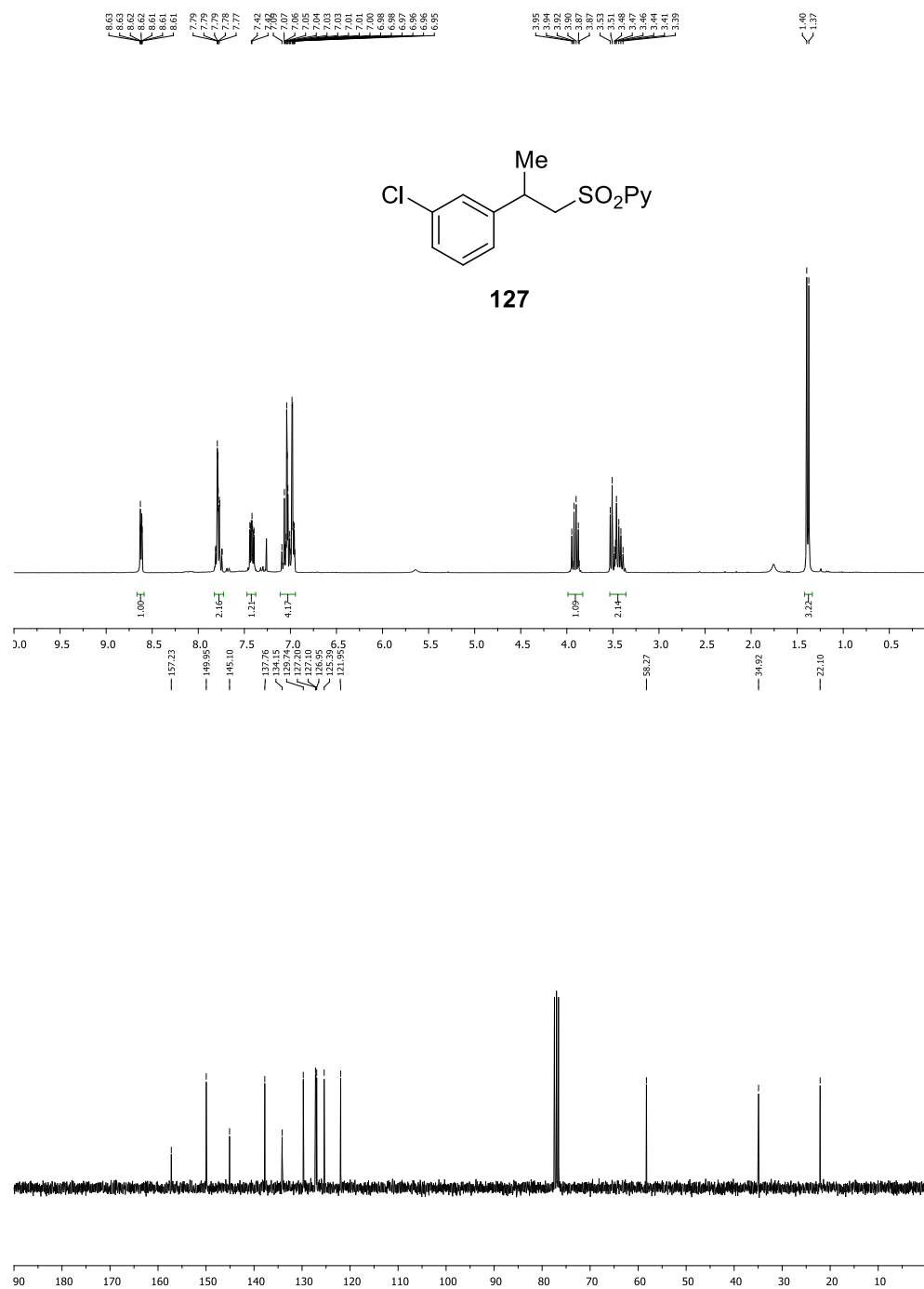


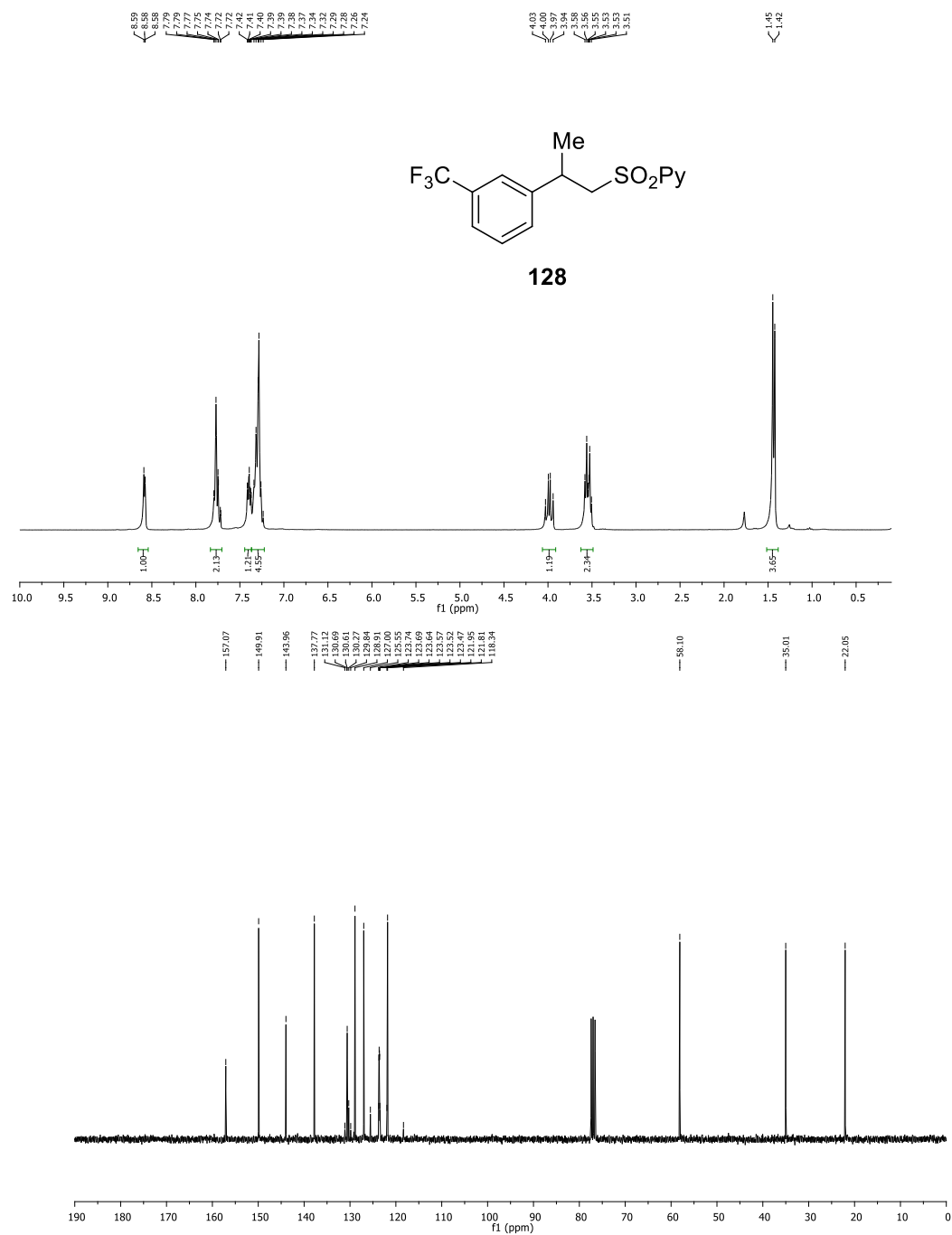
Anexo III

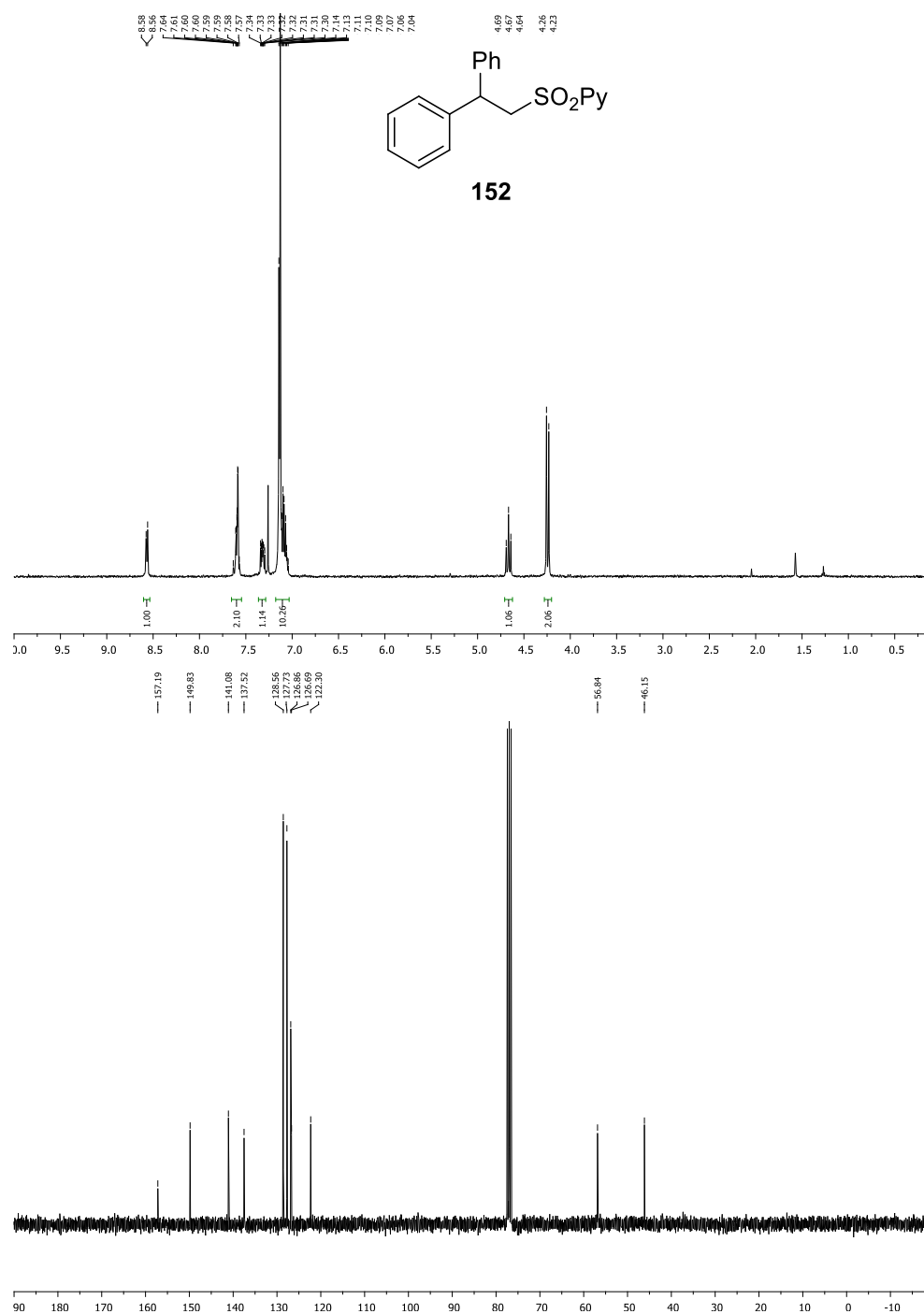


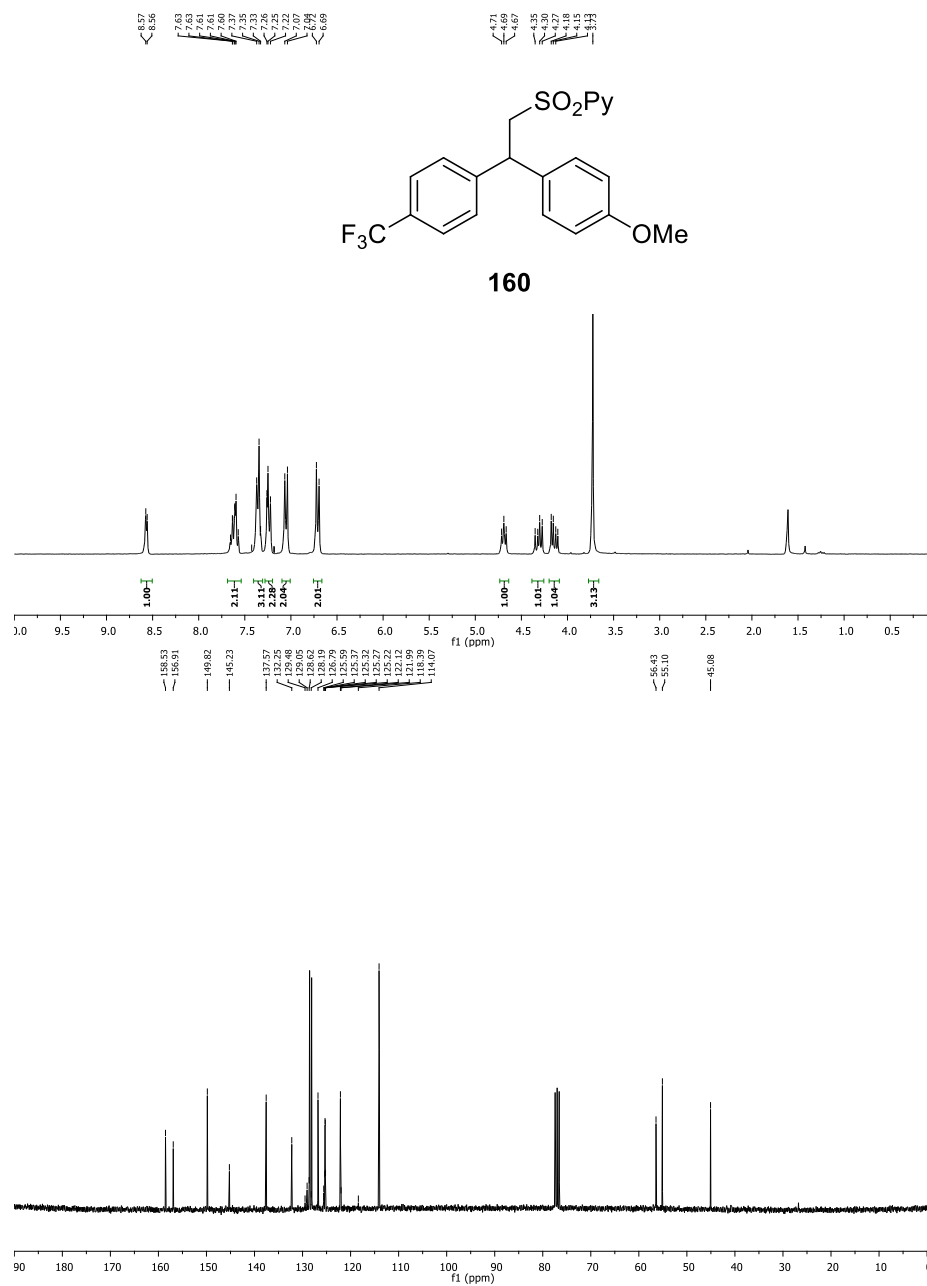


Anexo III

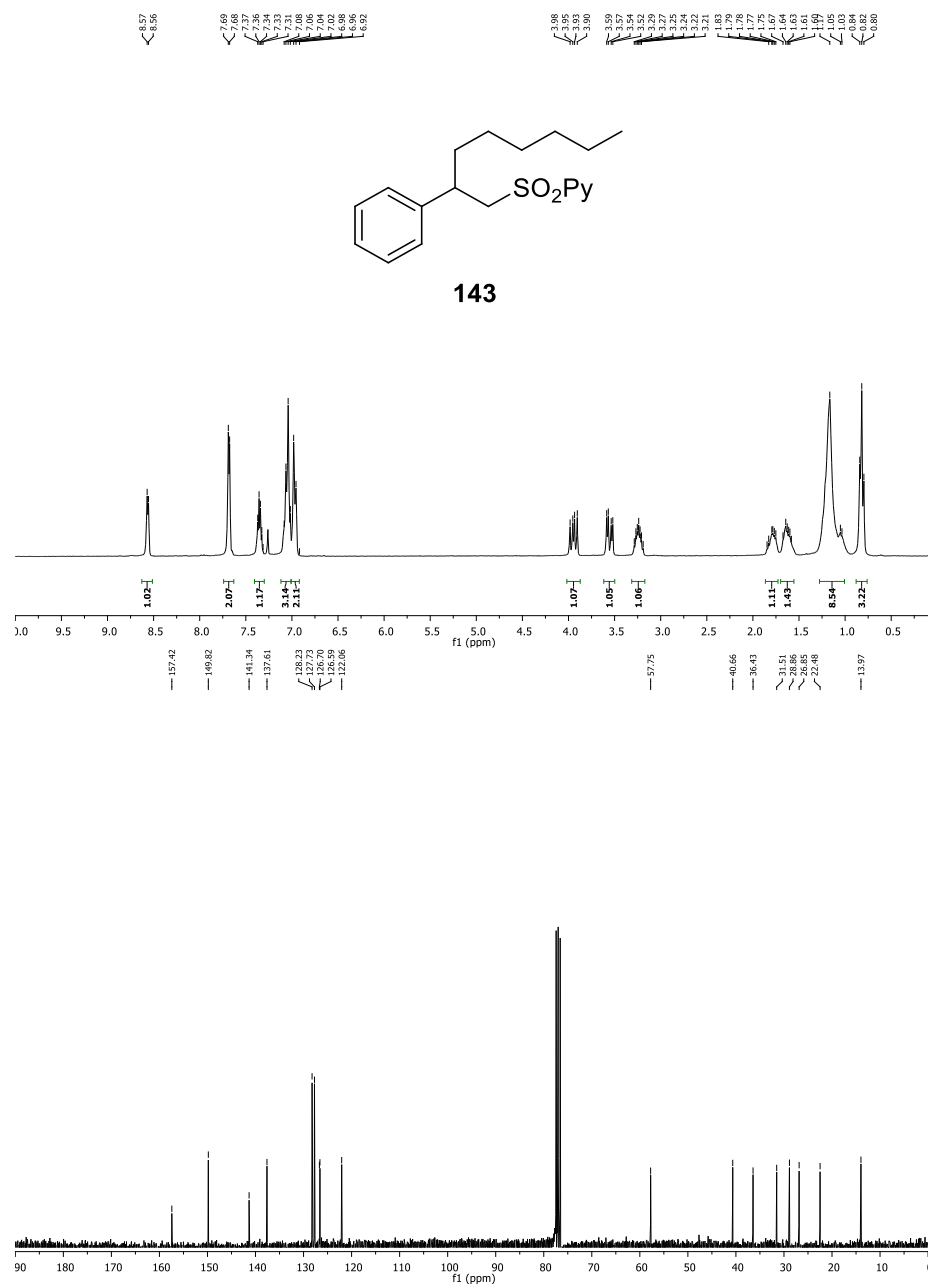


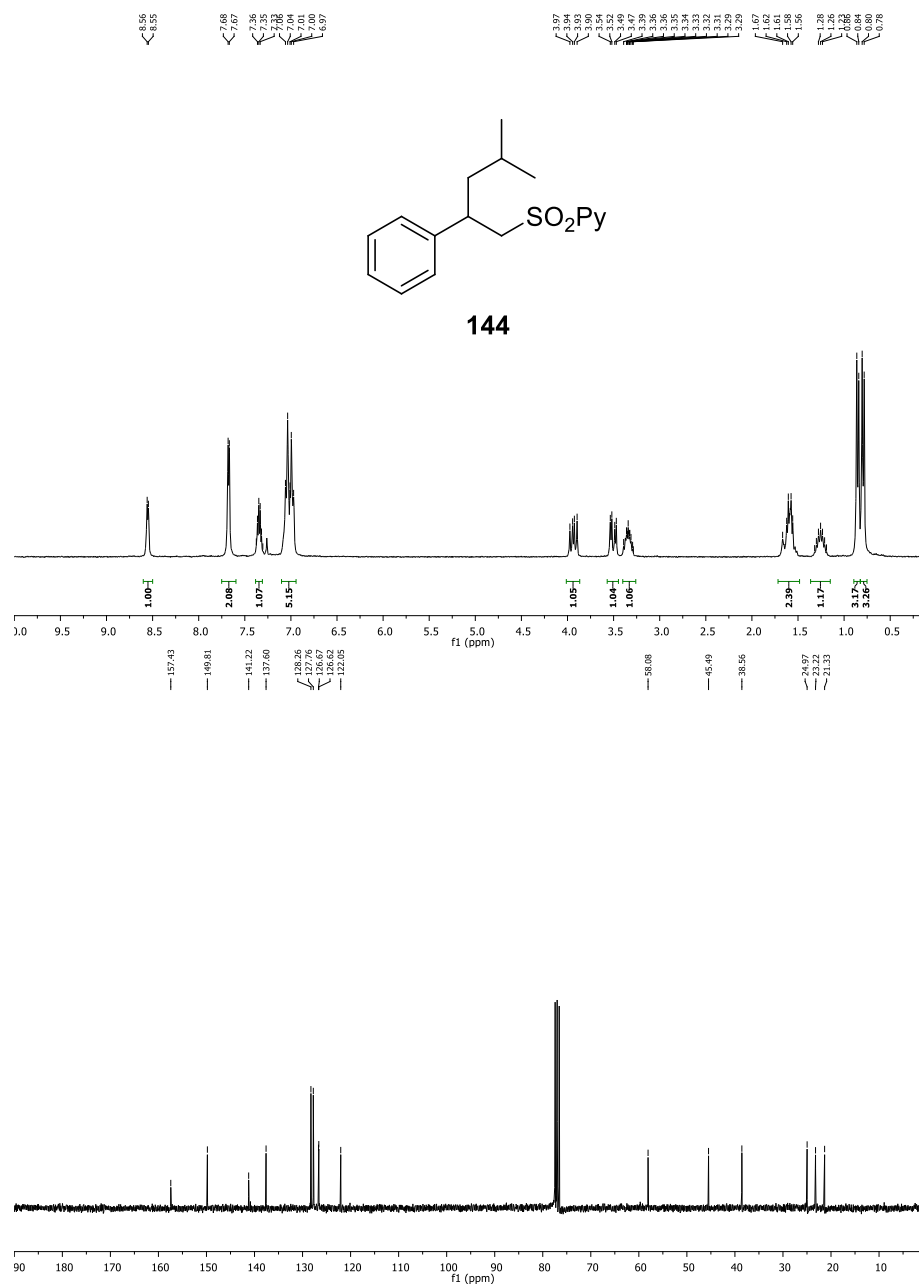




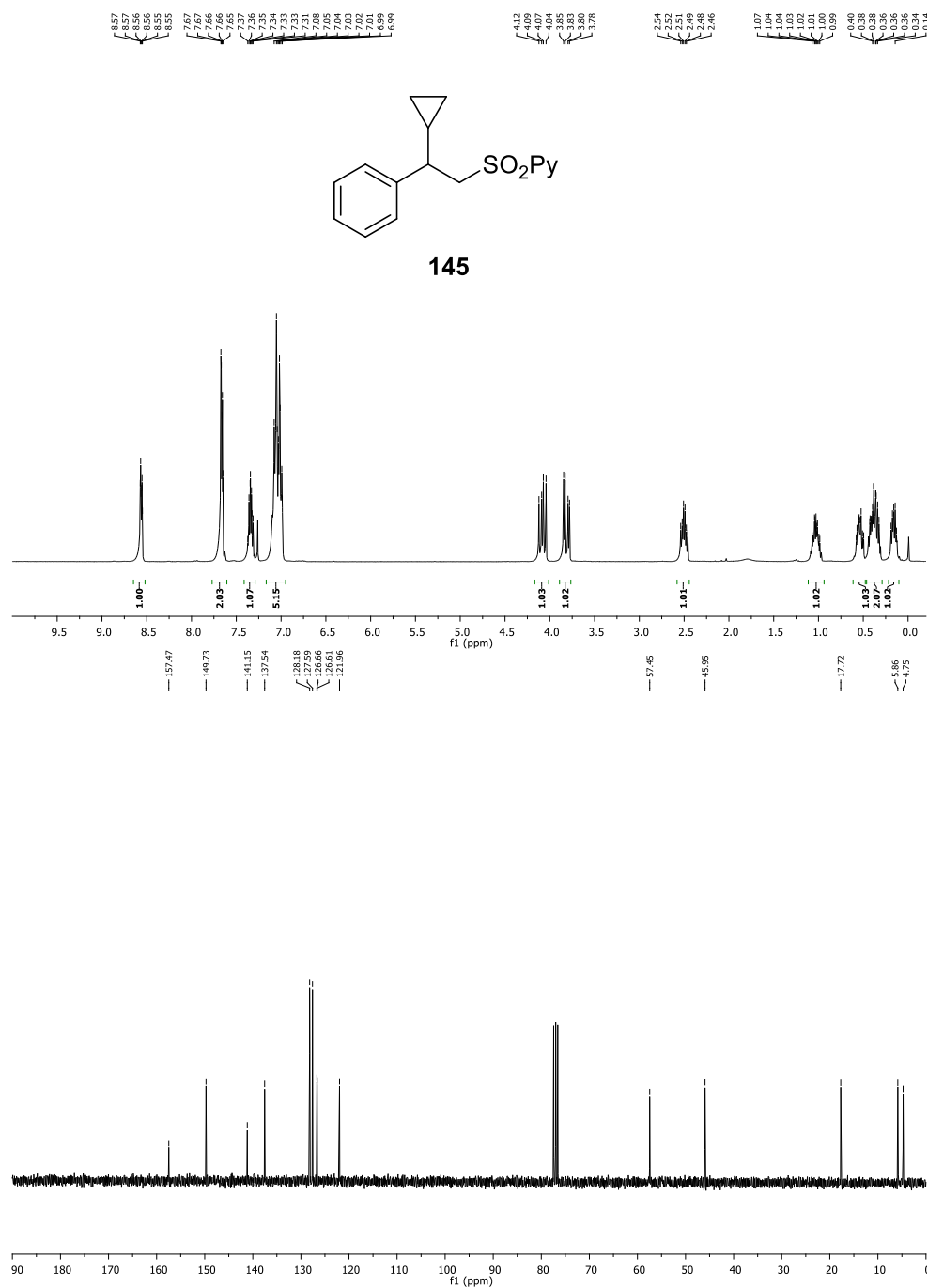


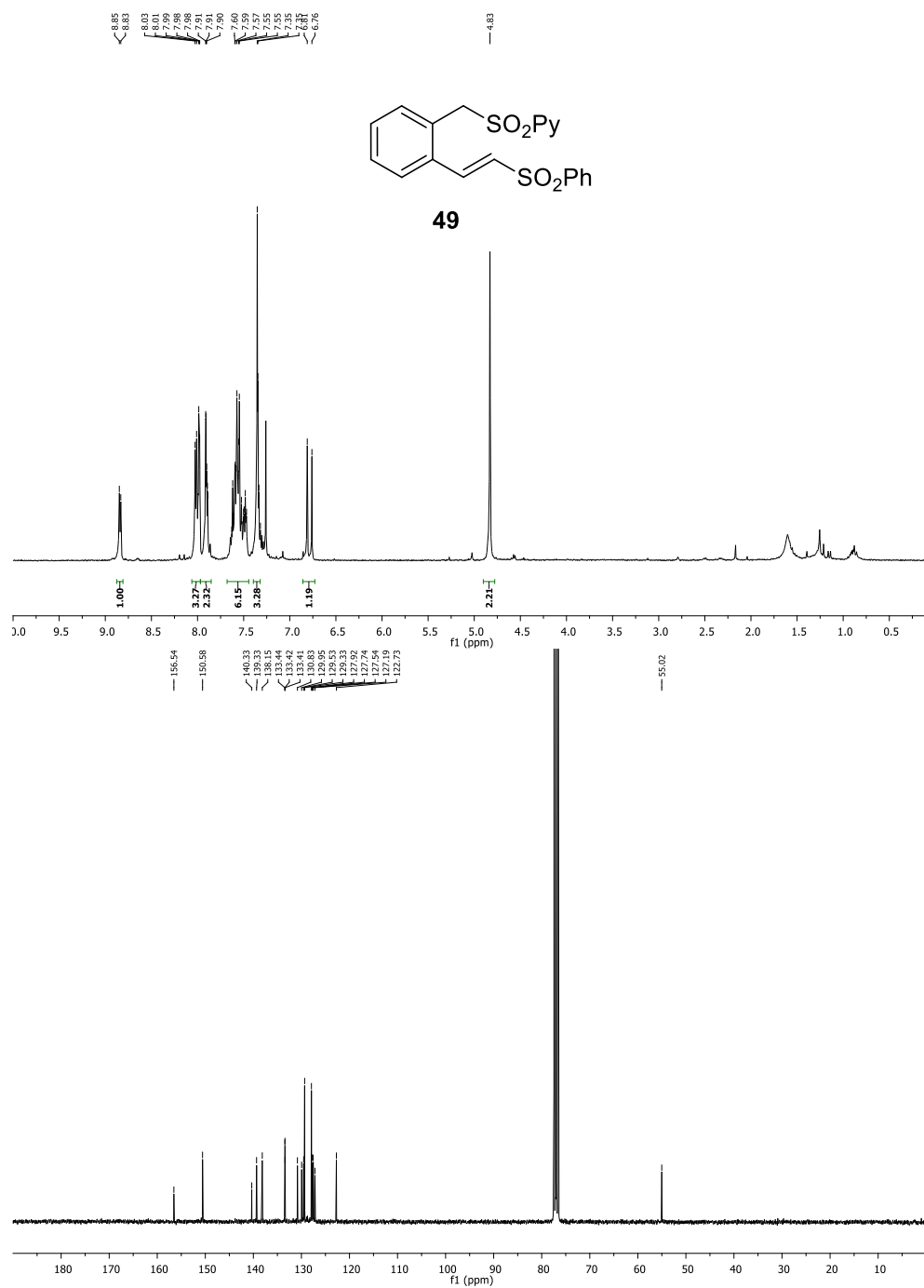
Anexo III

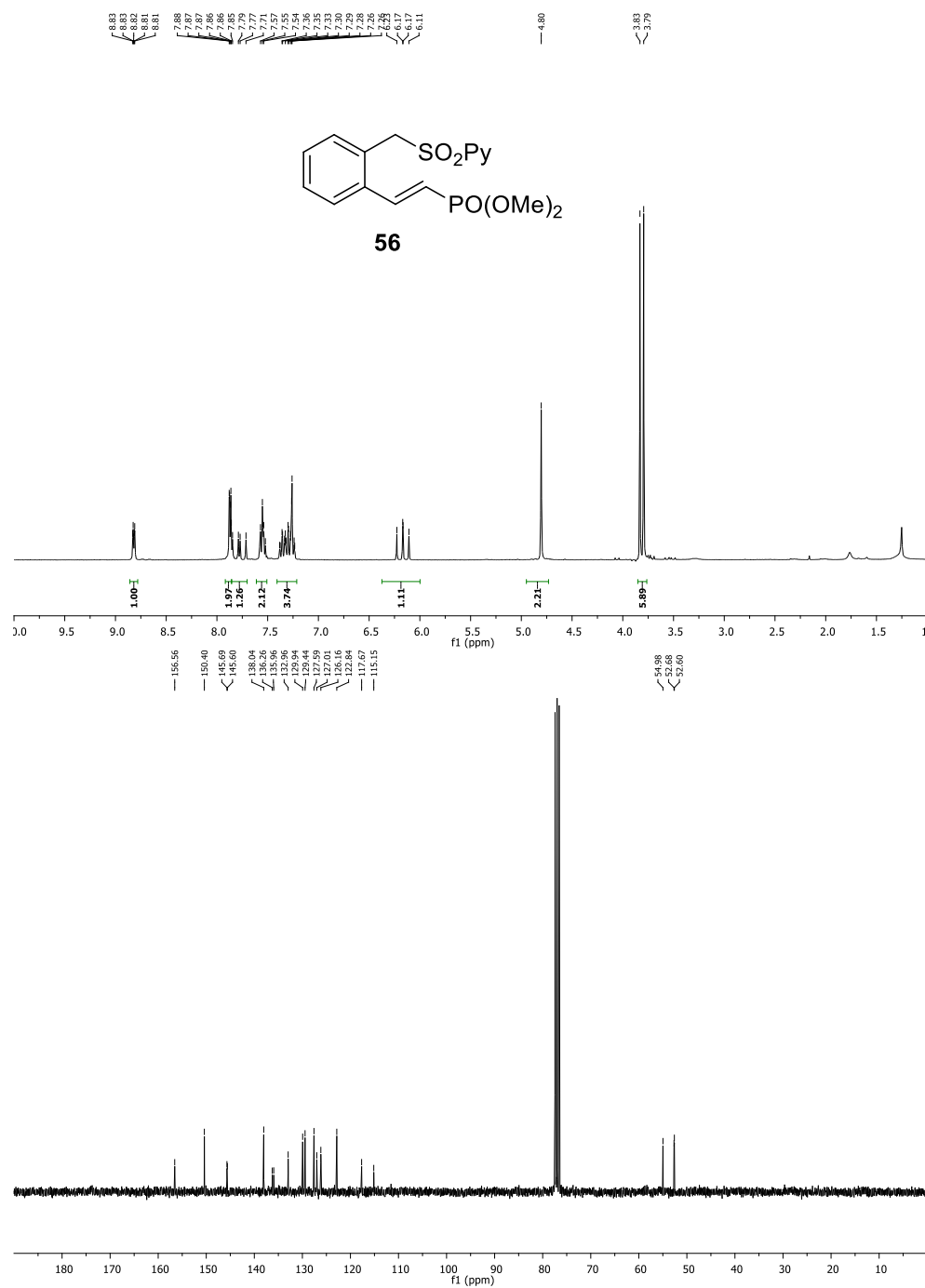


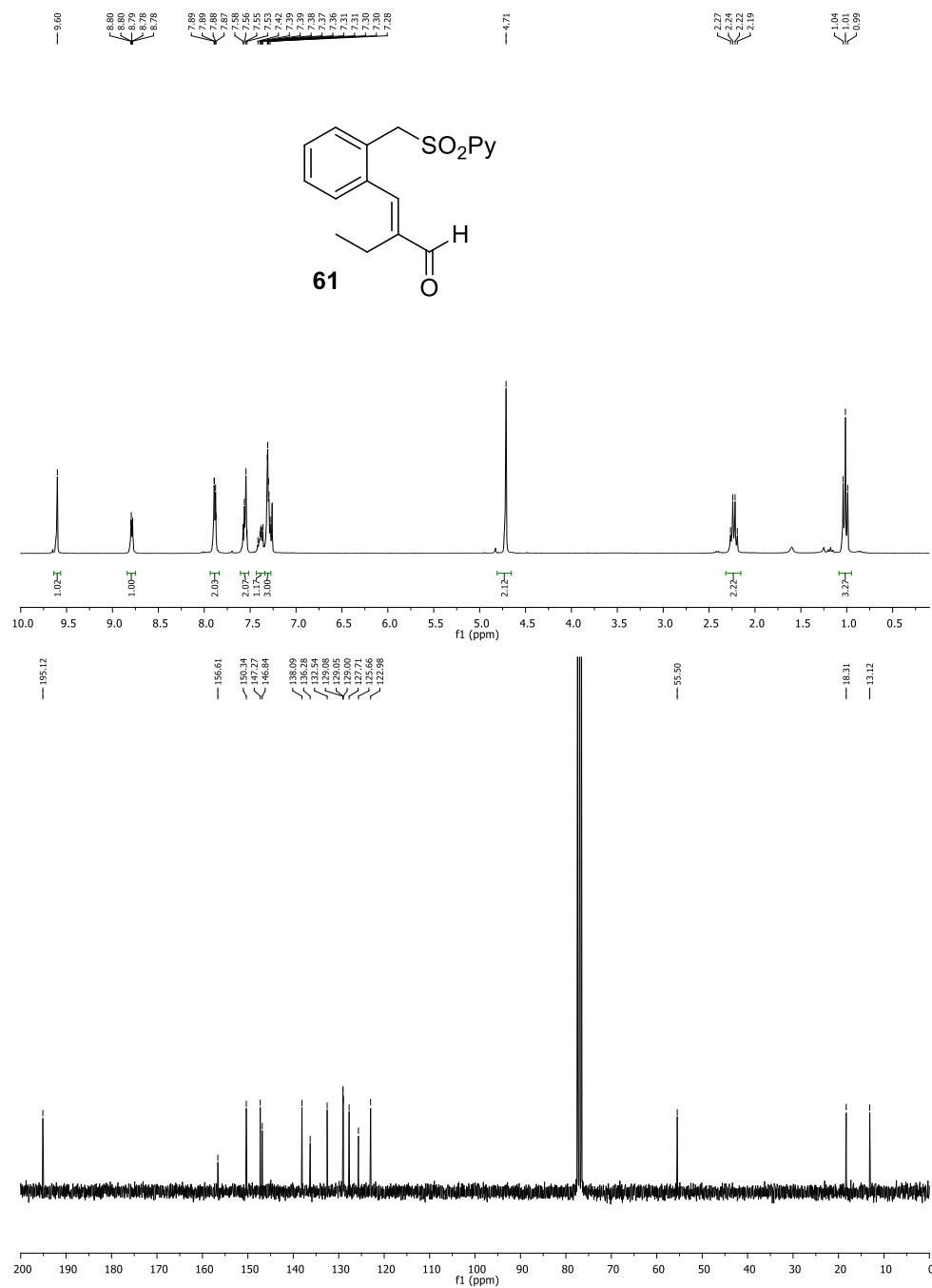


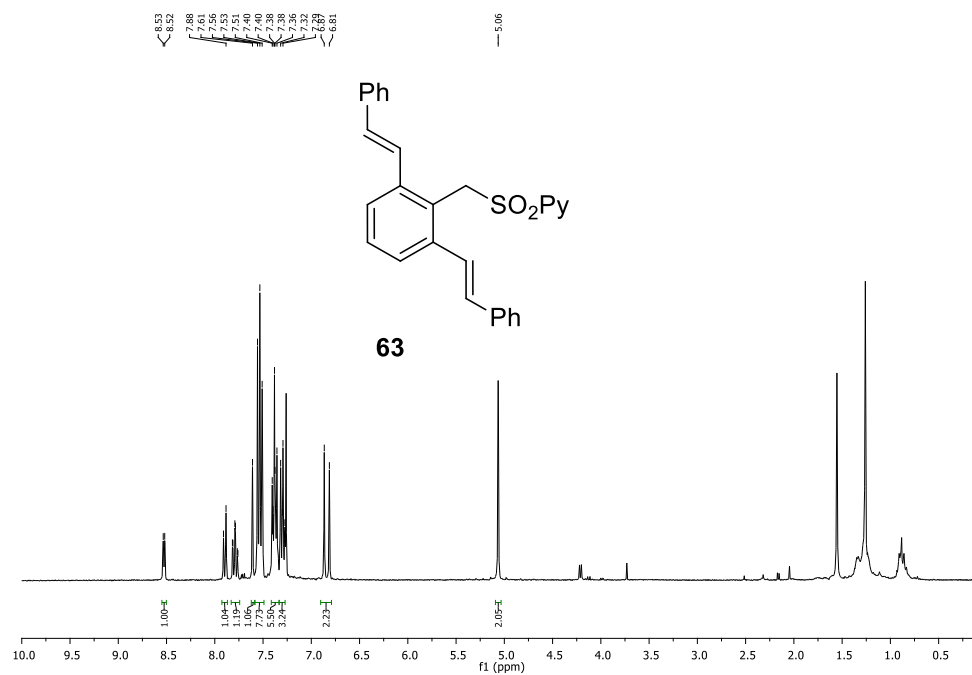
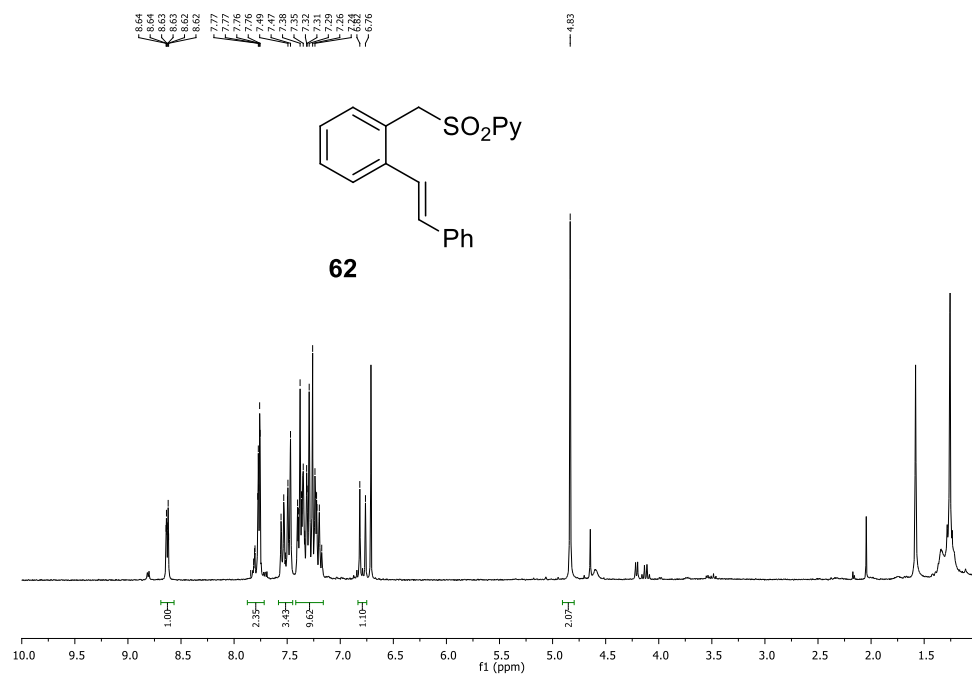
Anexo III

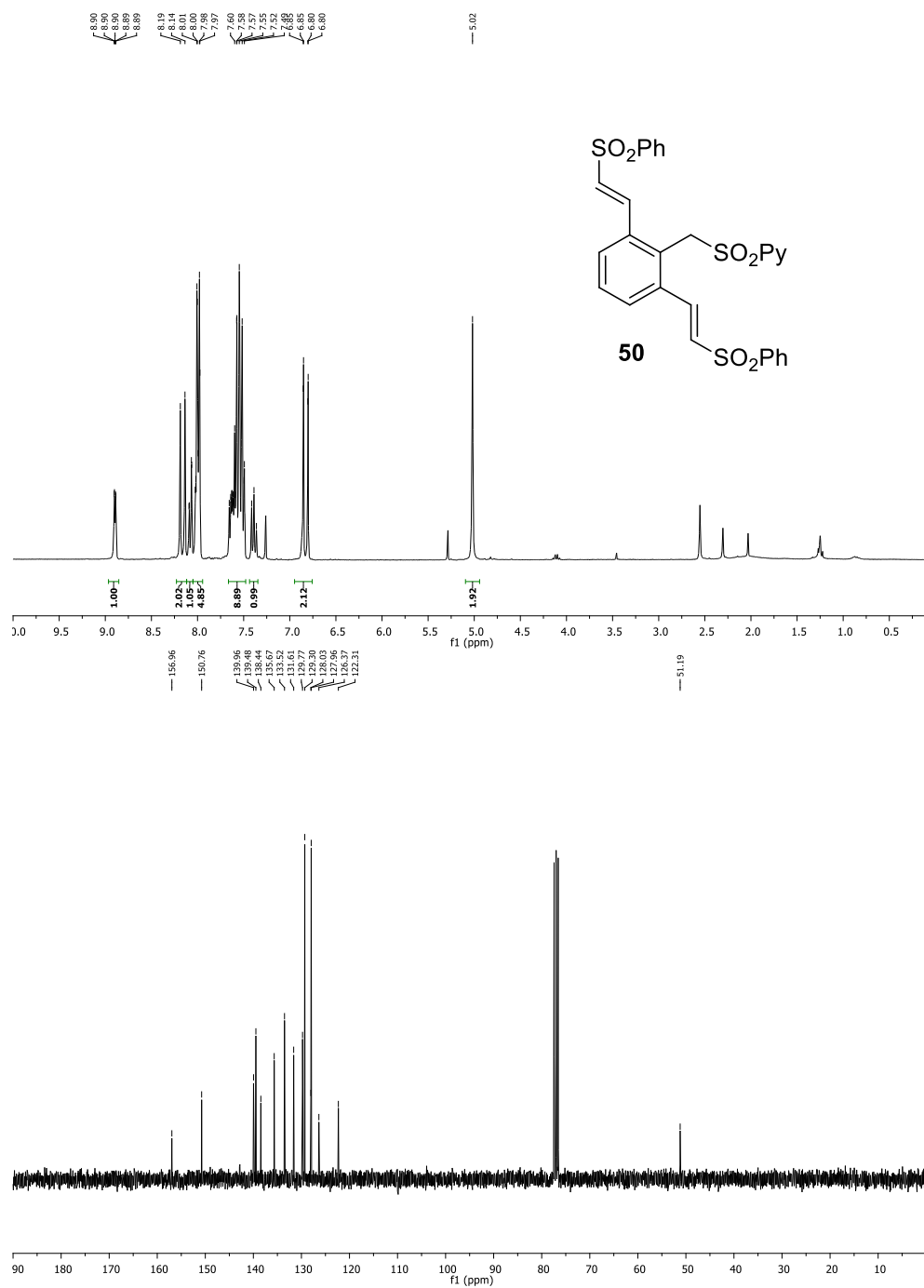




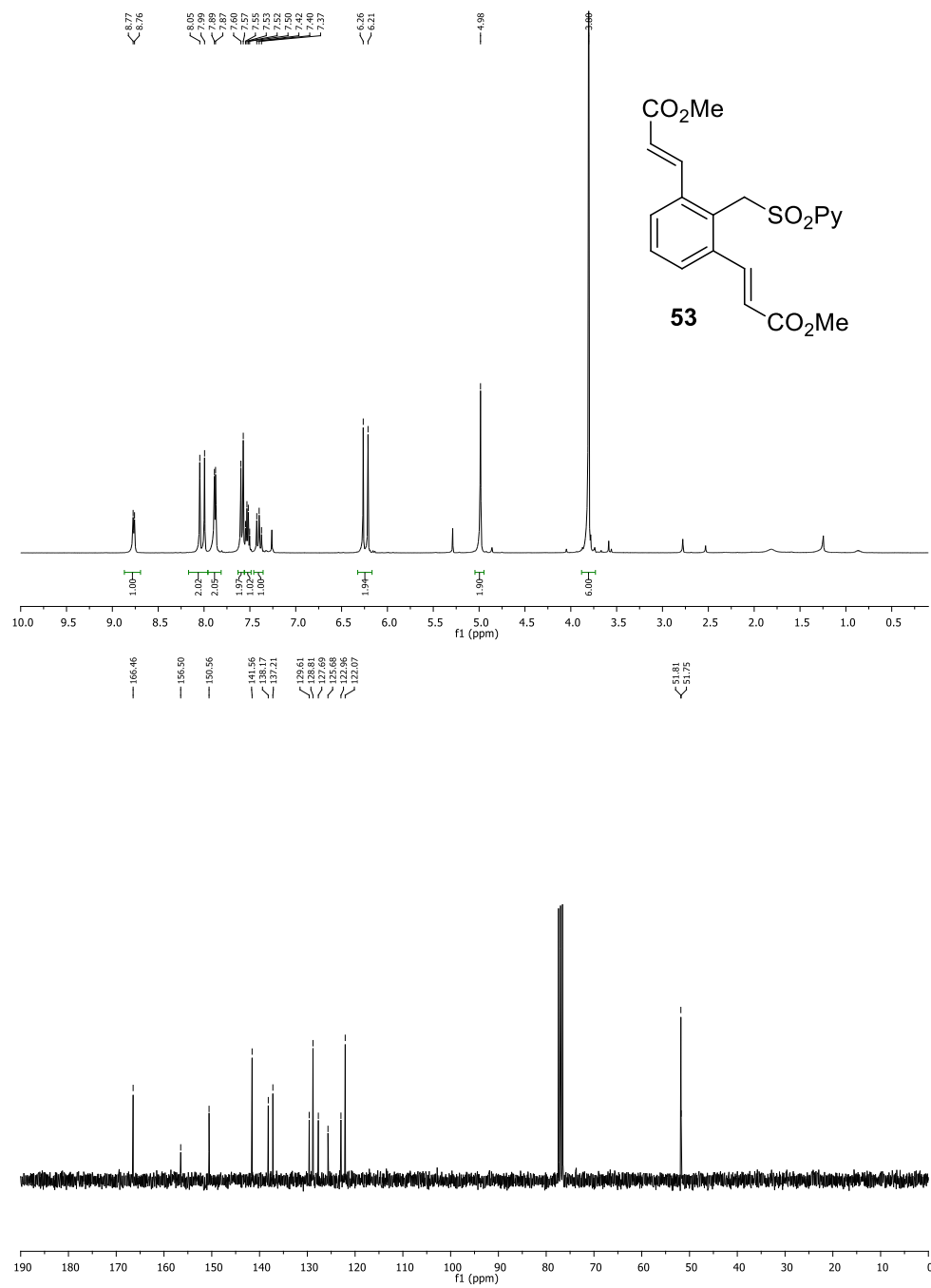


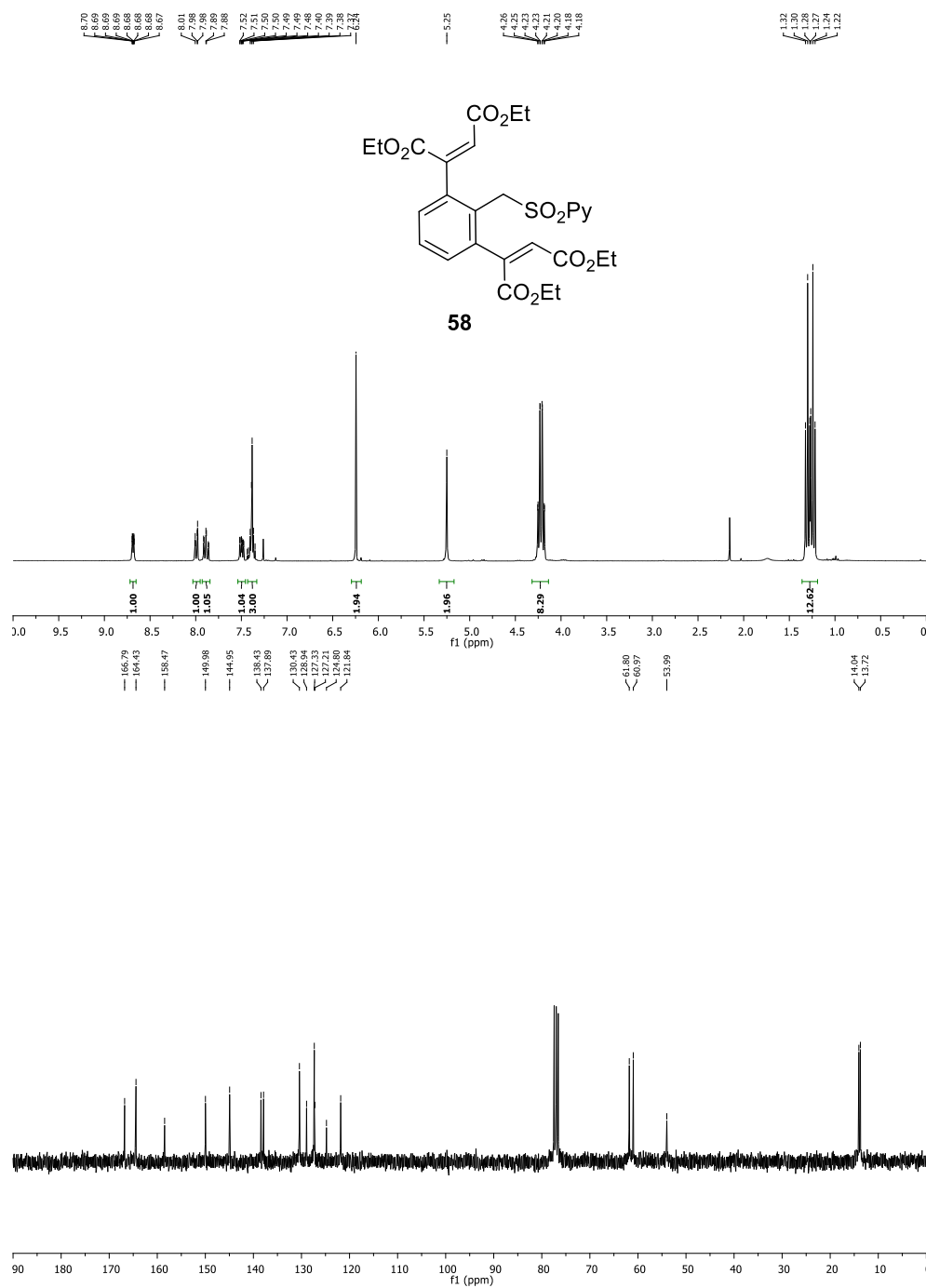




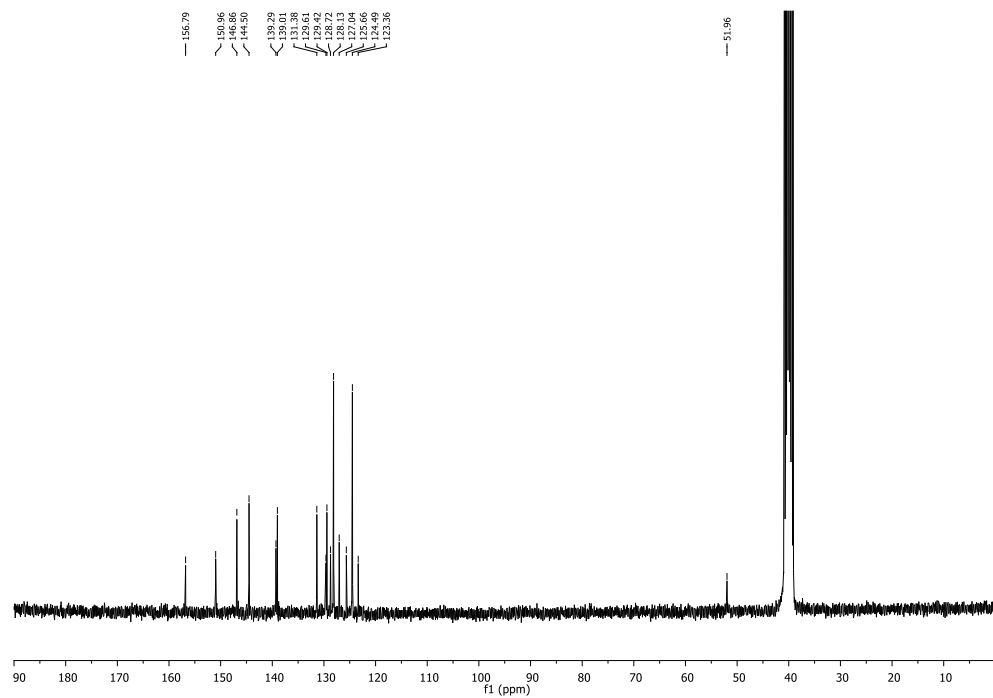
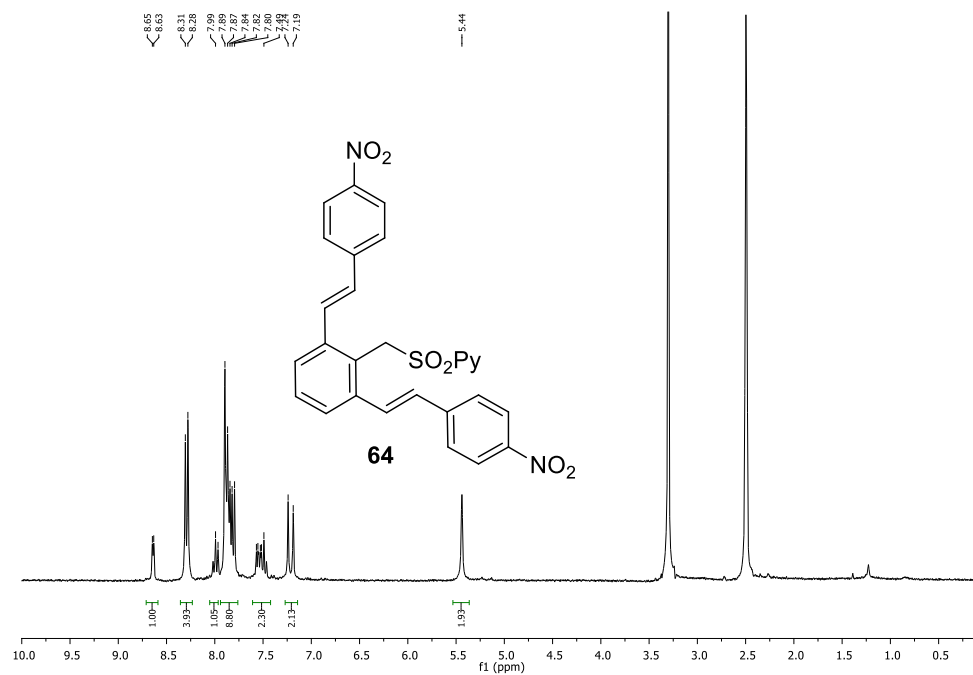


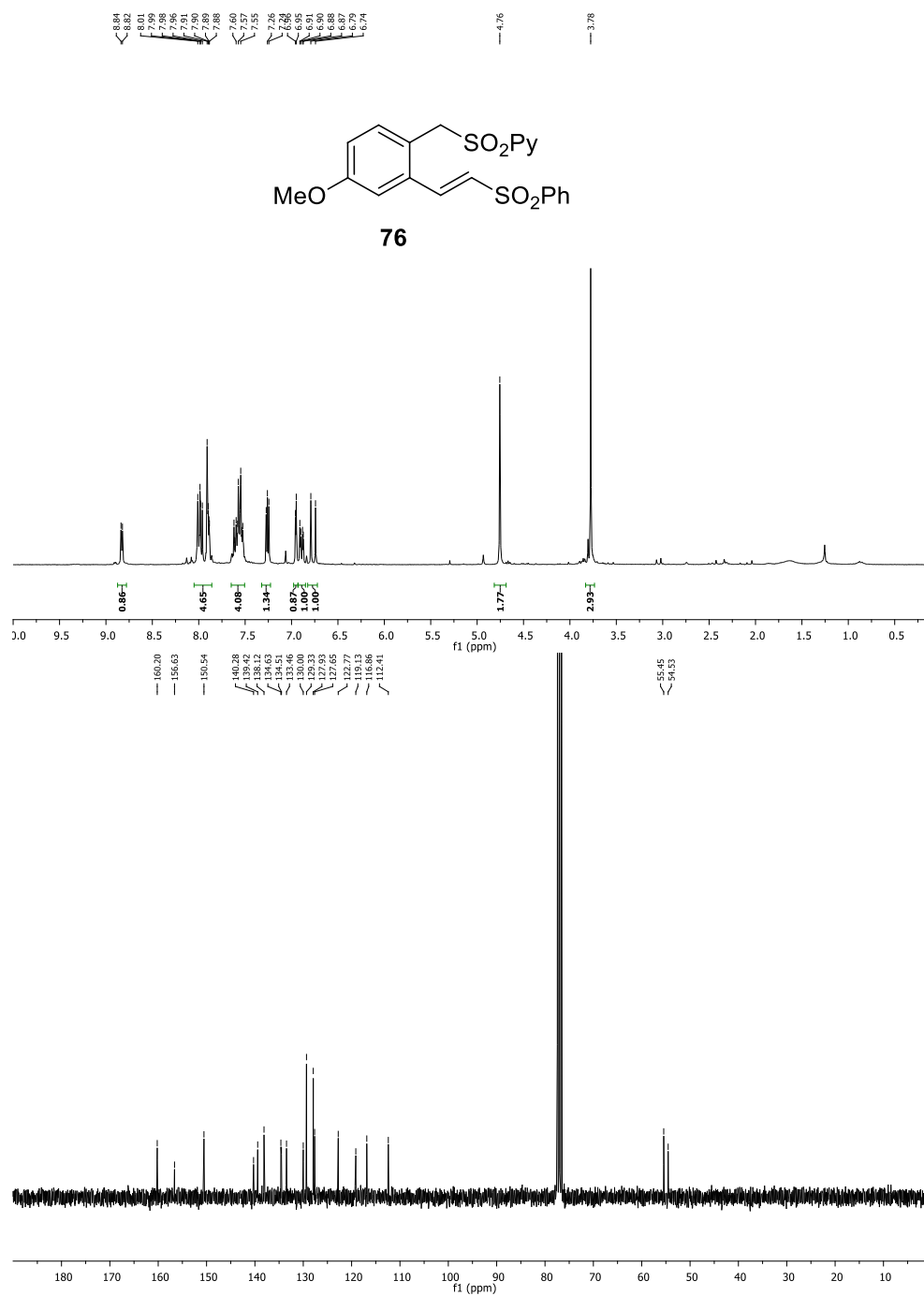
Anexo III



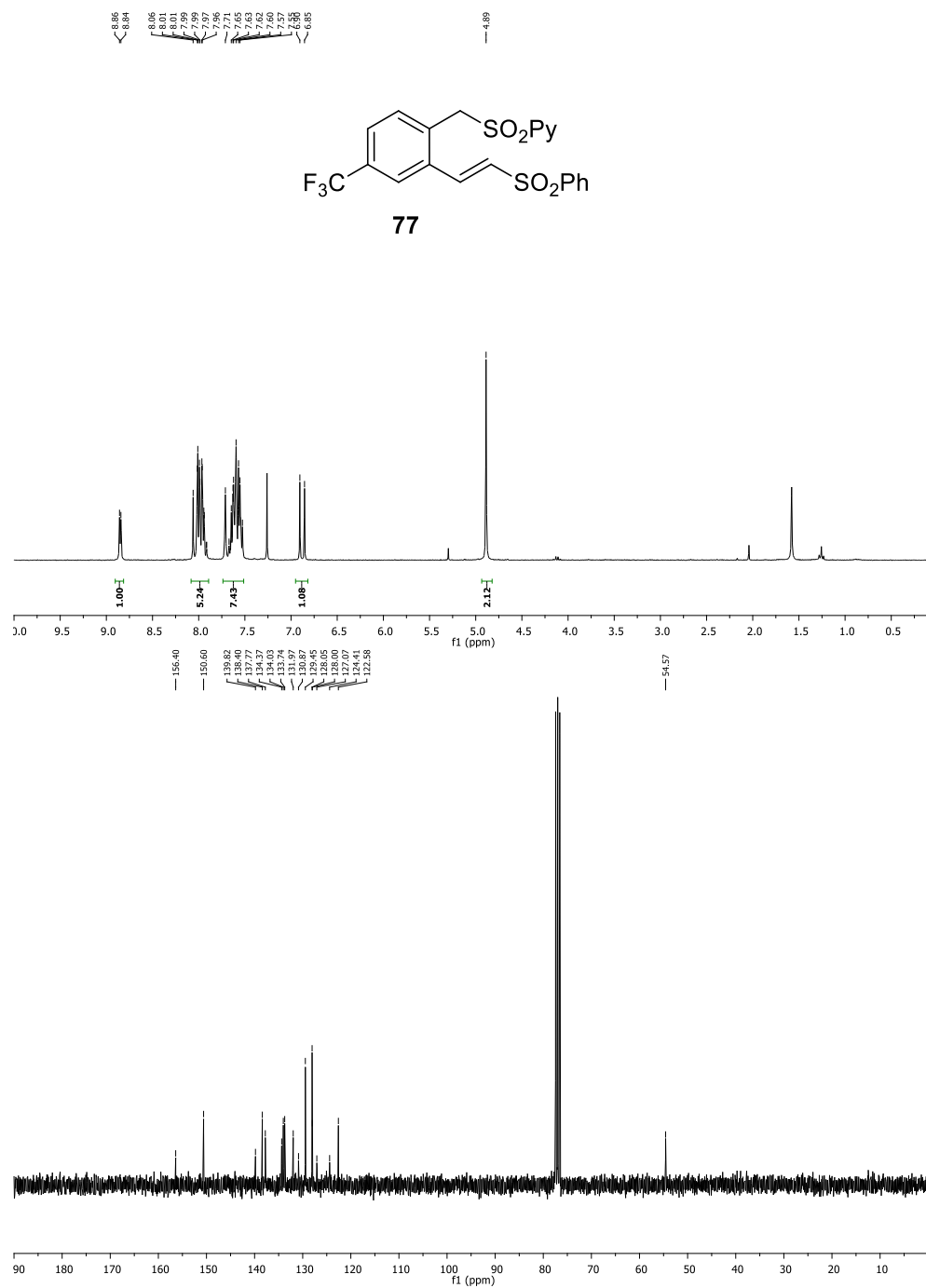


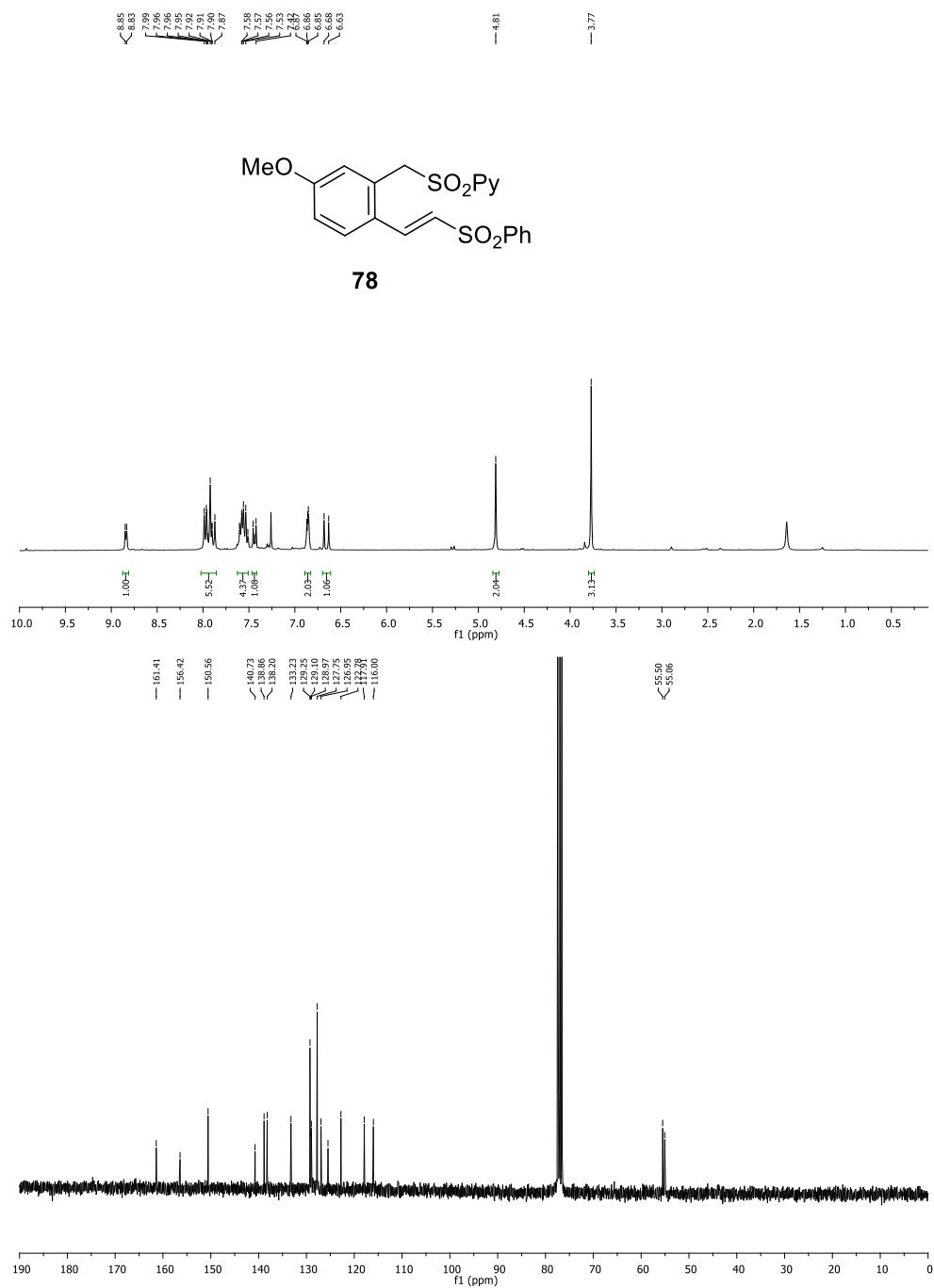
Anexo III



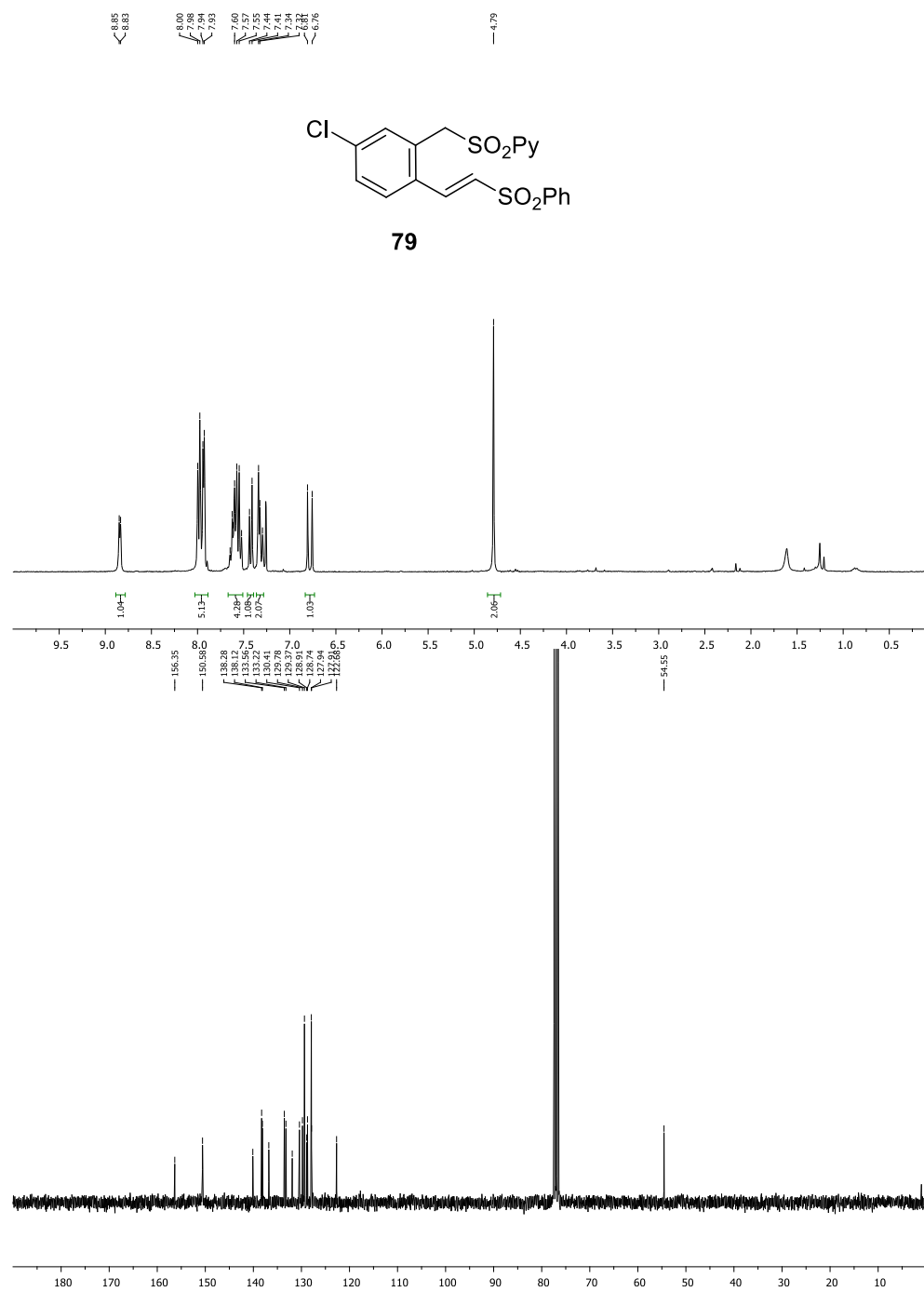


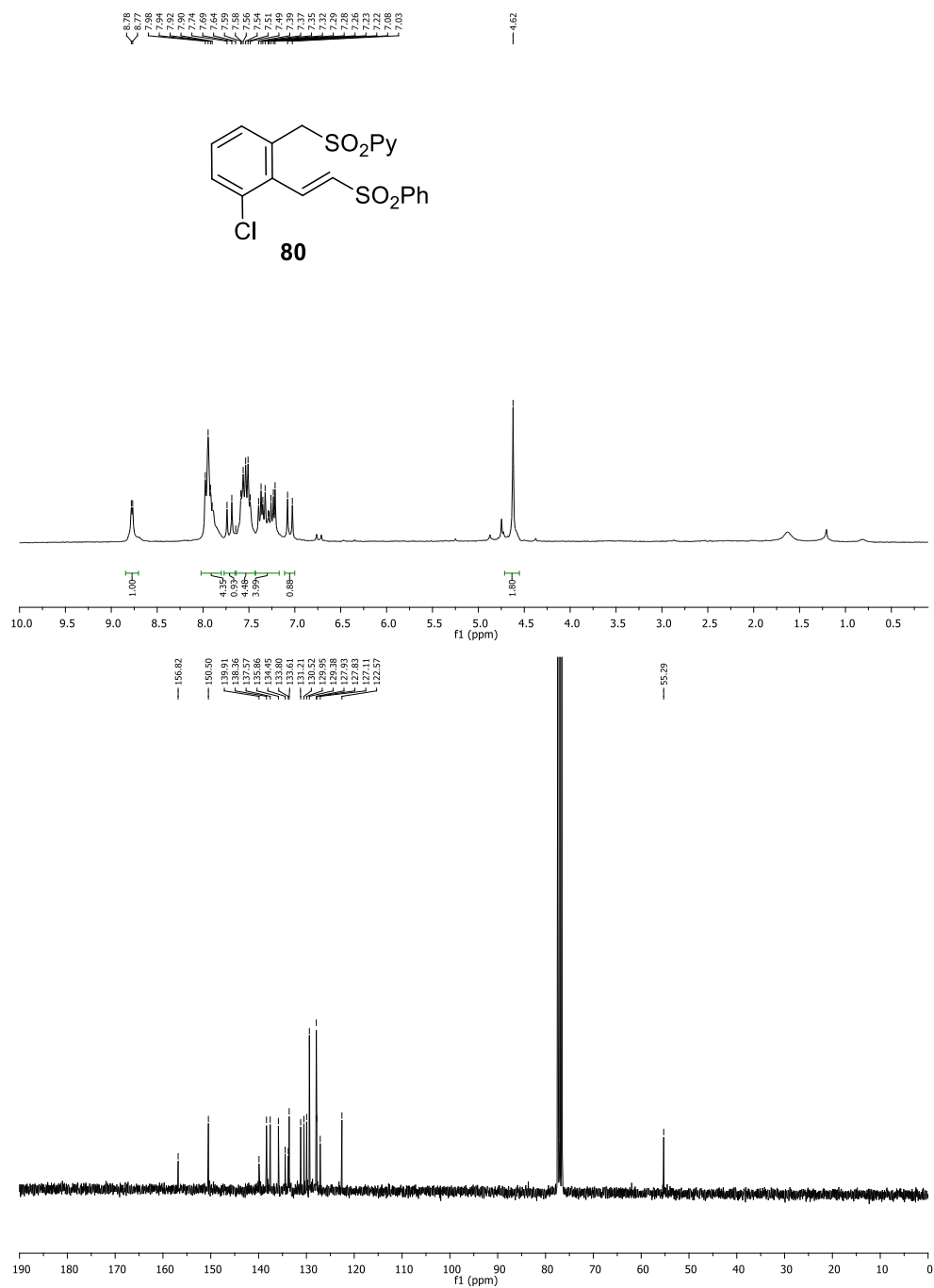
Anexo III



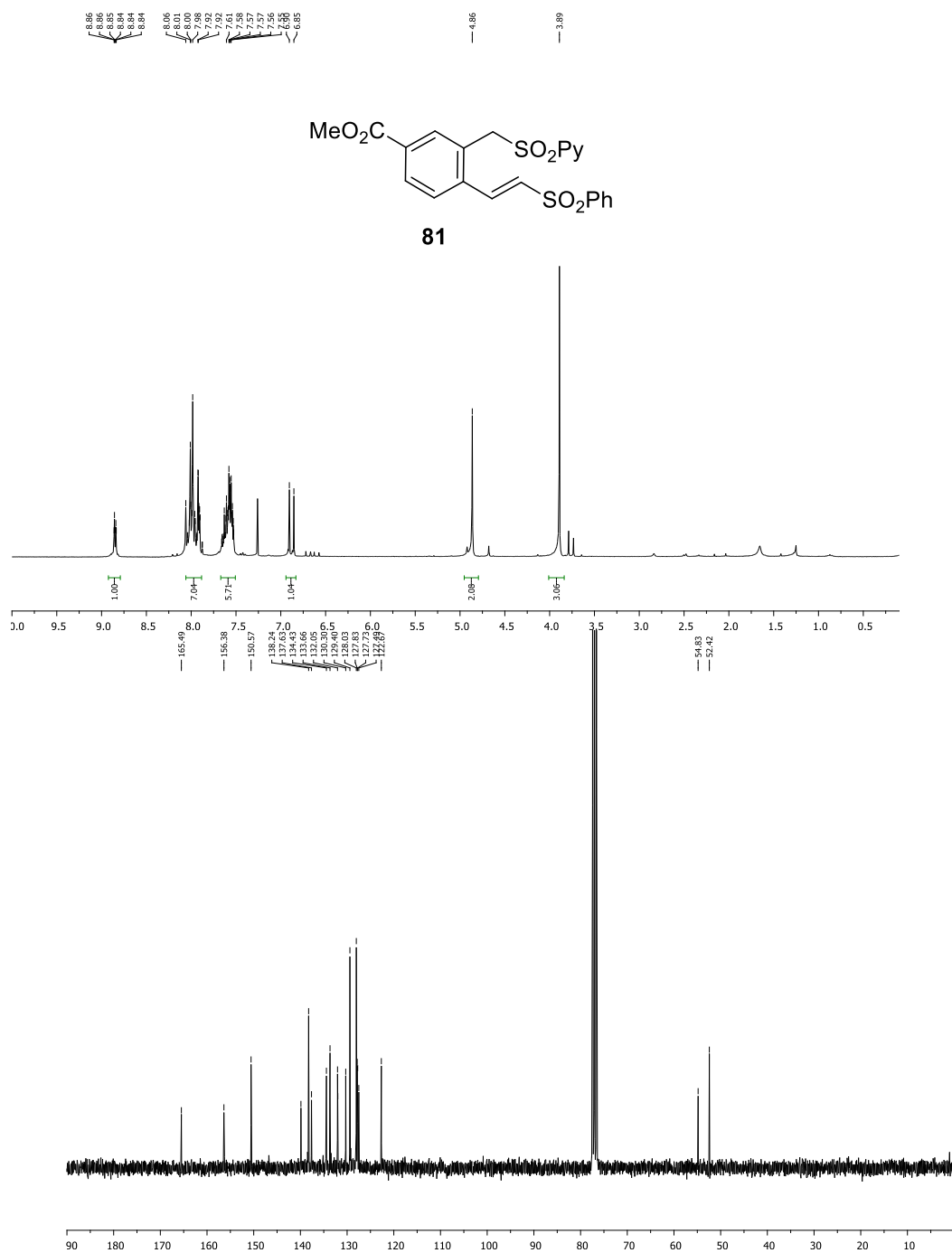


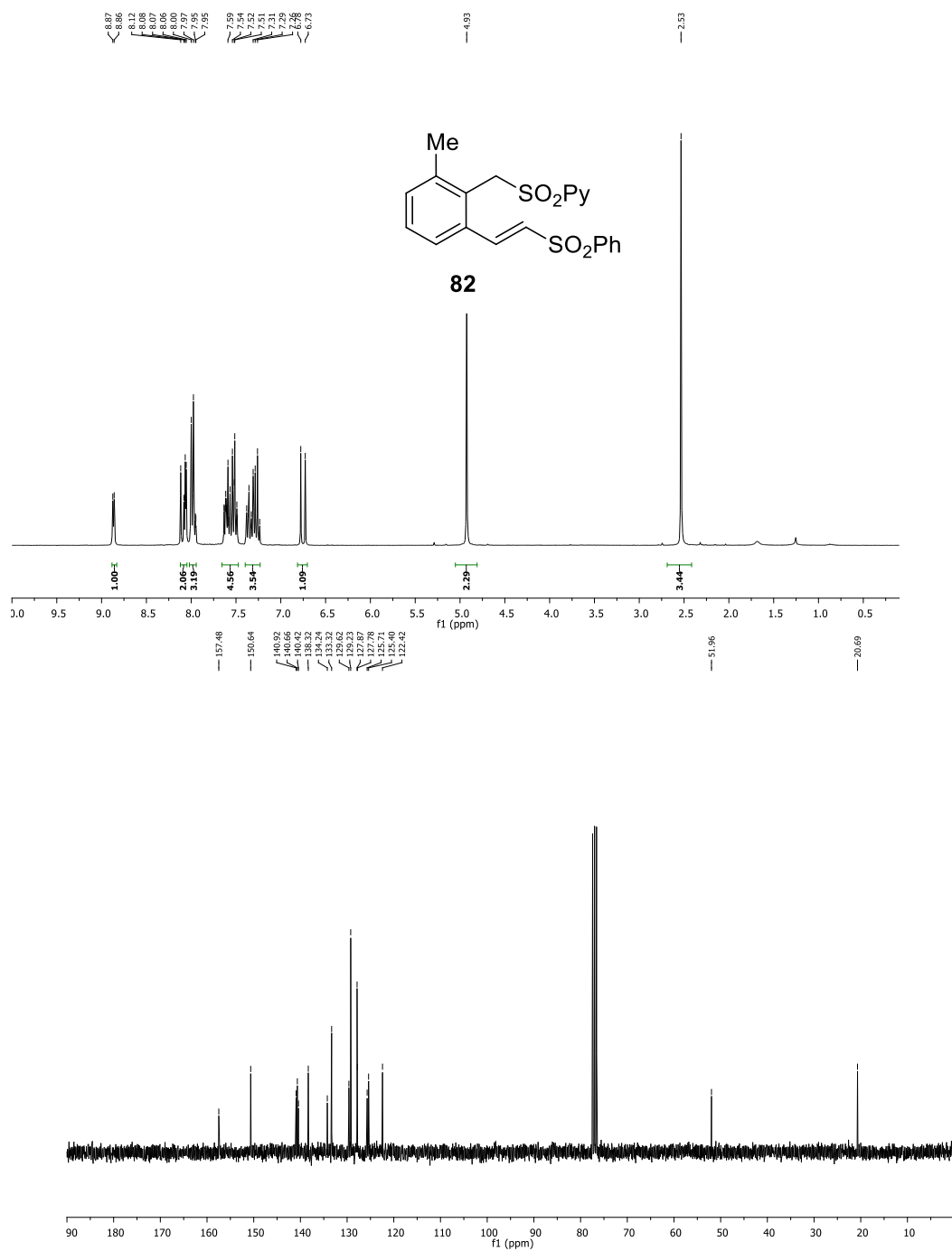
Anexo III



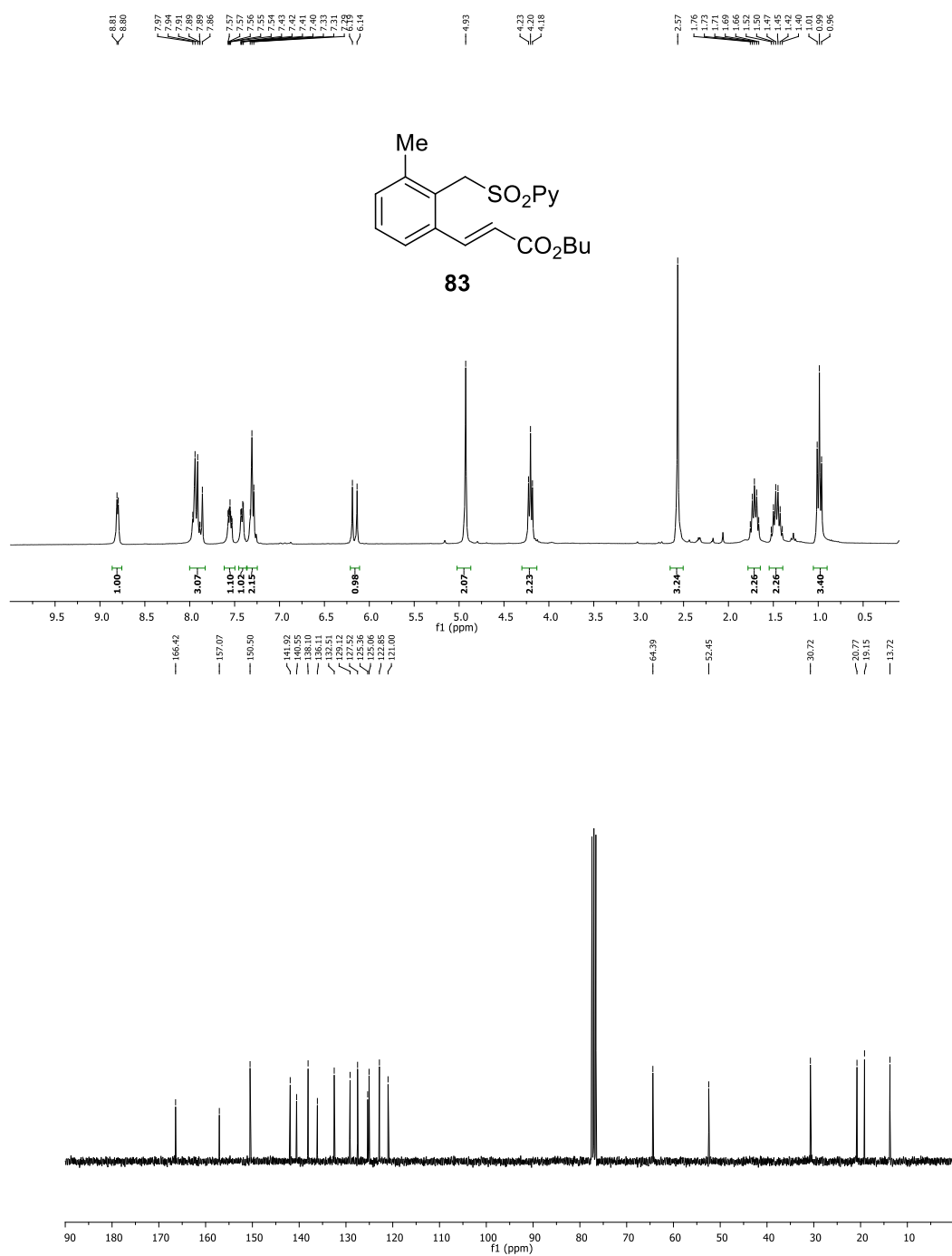


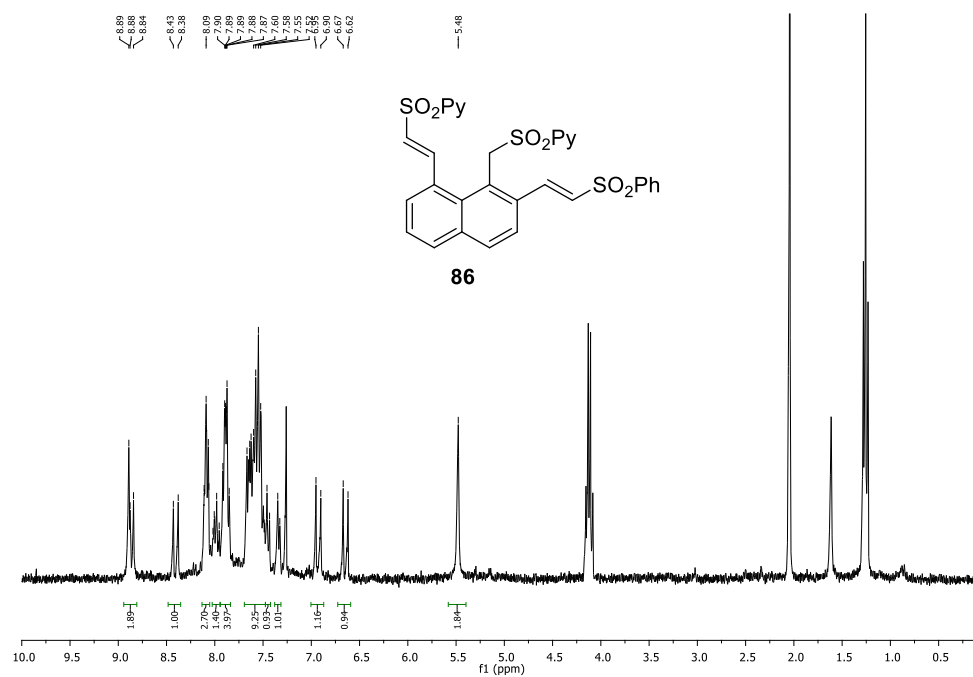
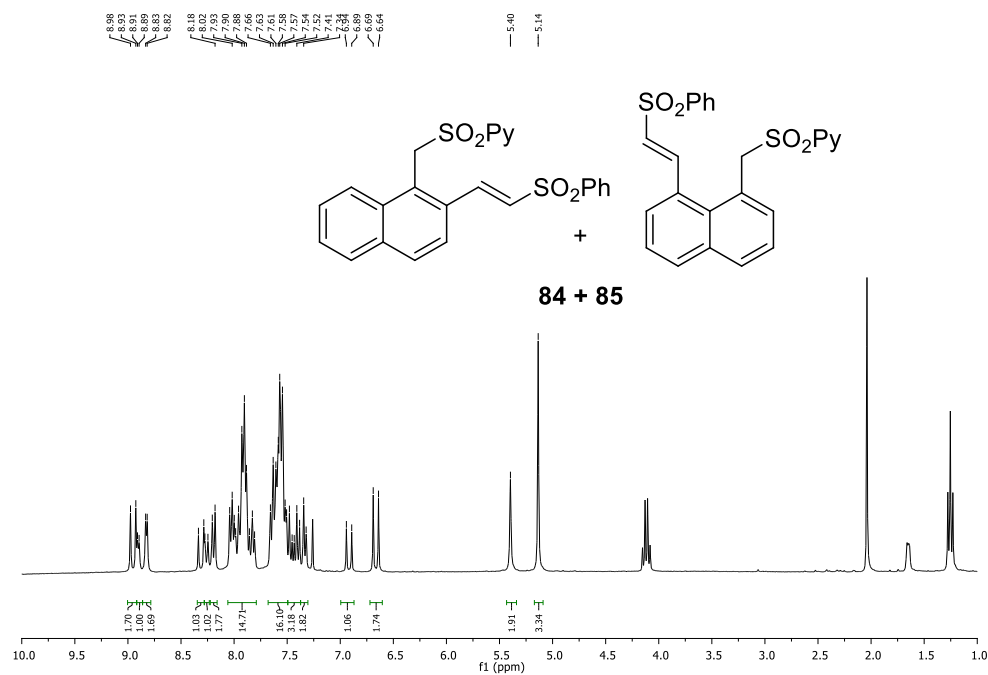
Anexo III



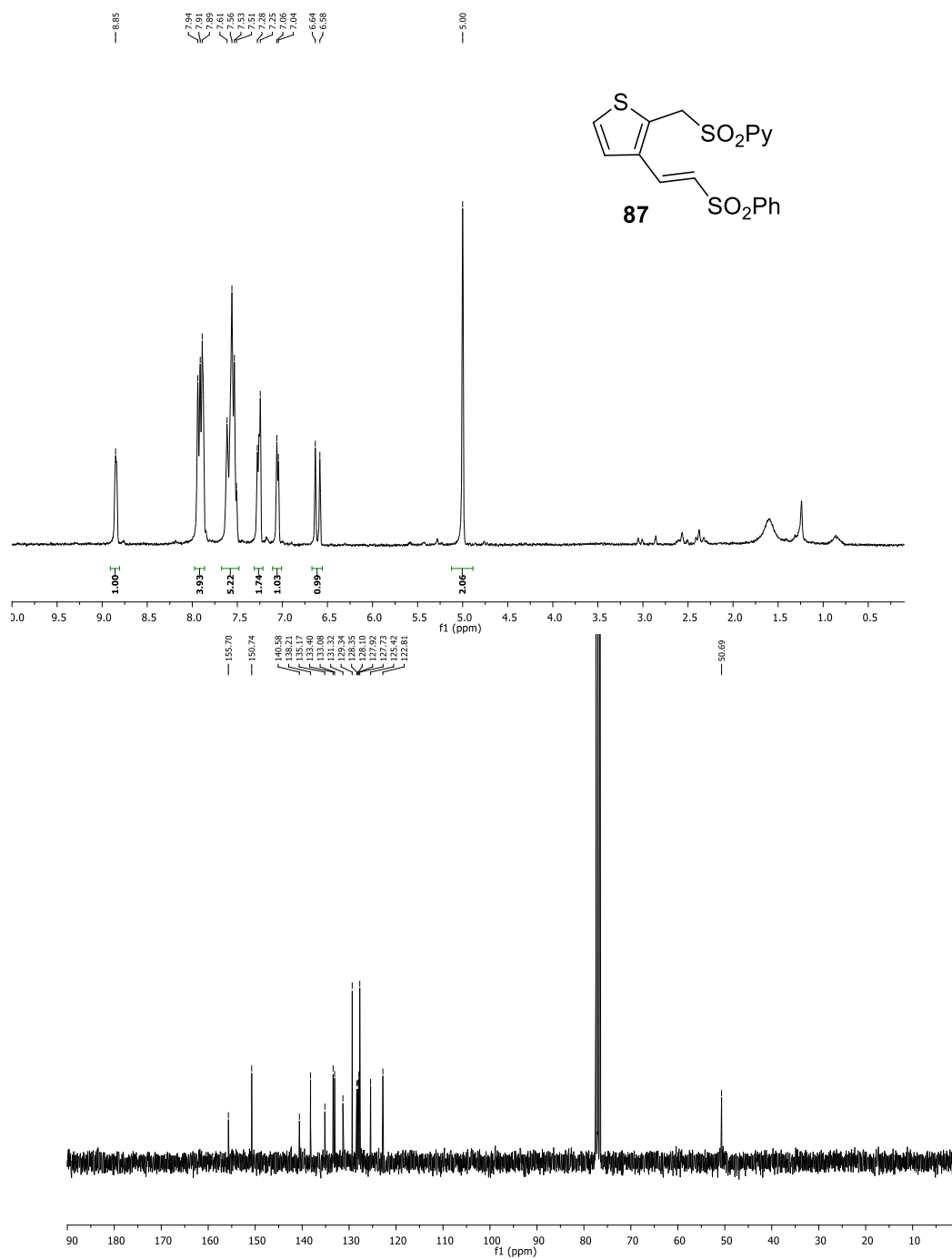


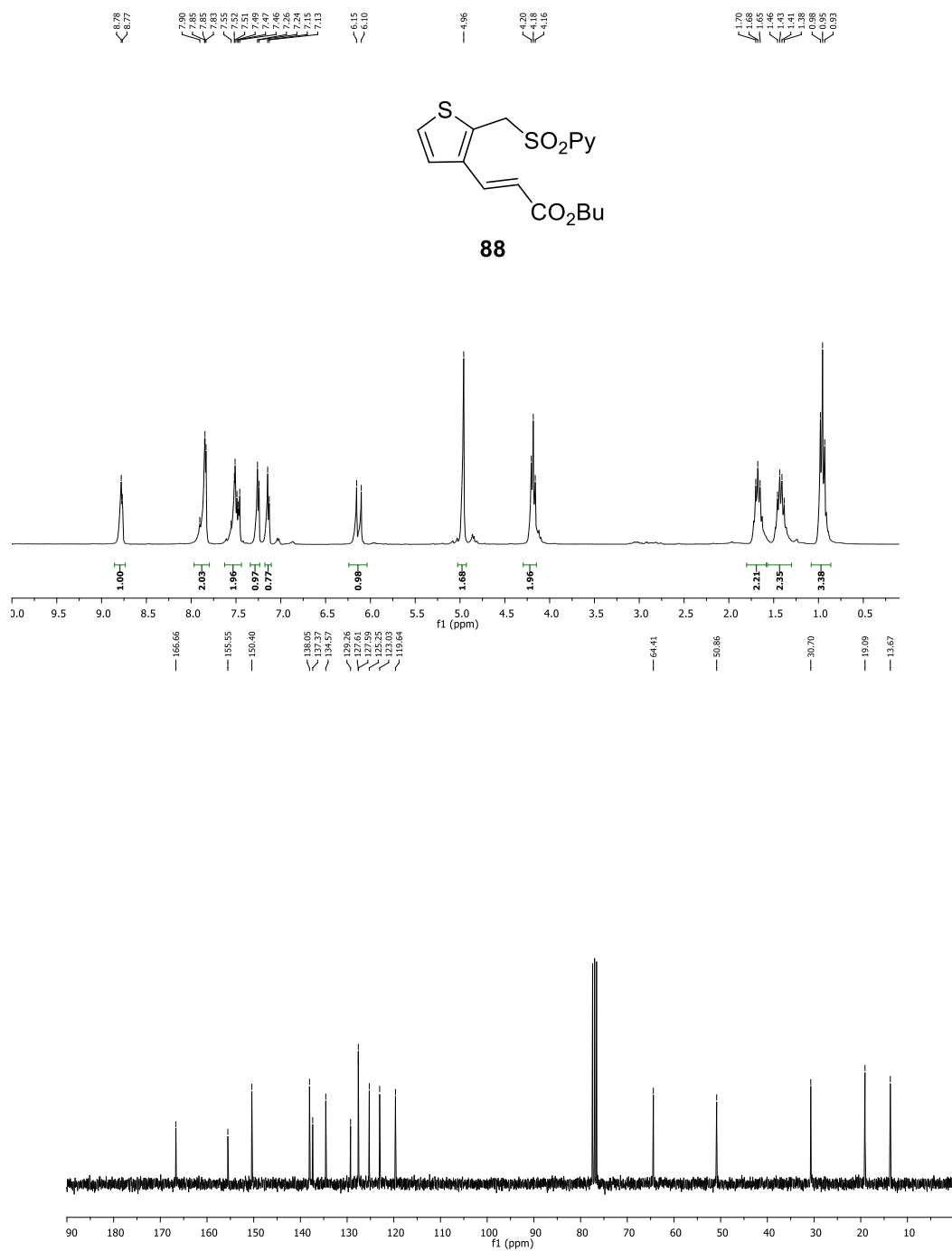
Anexo III

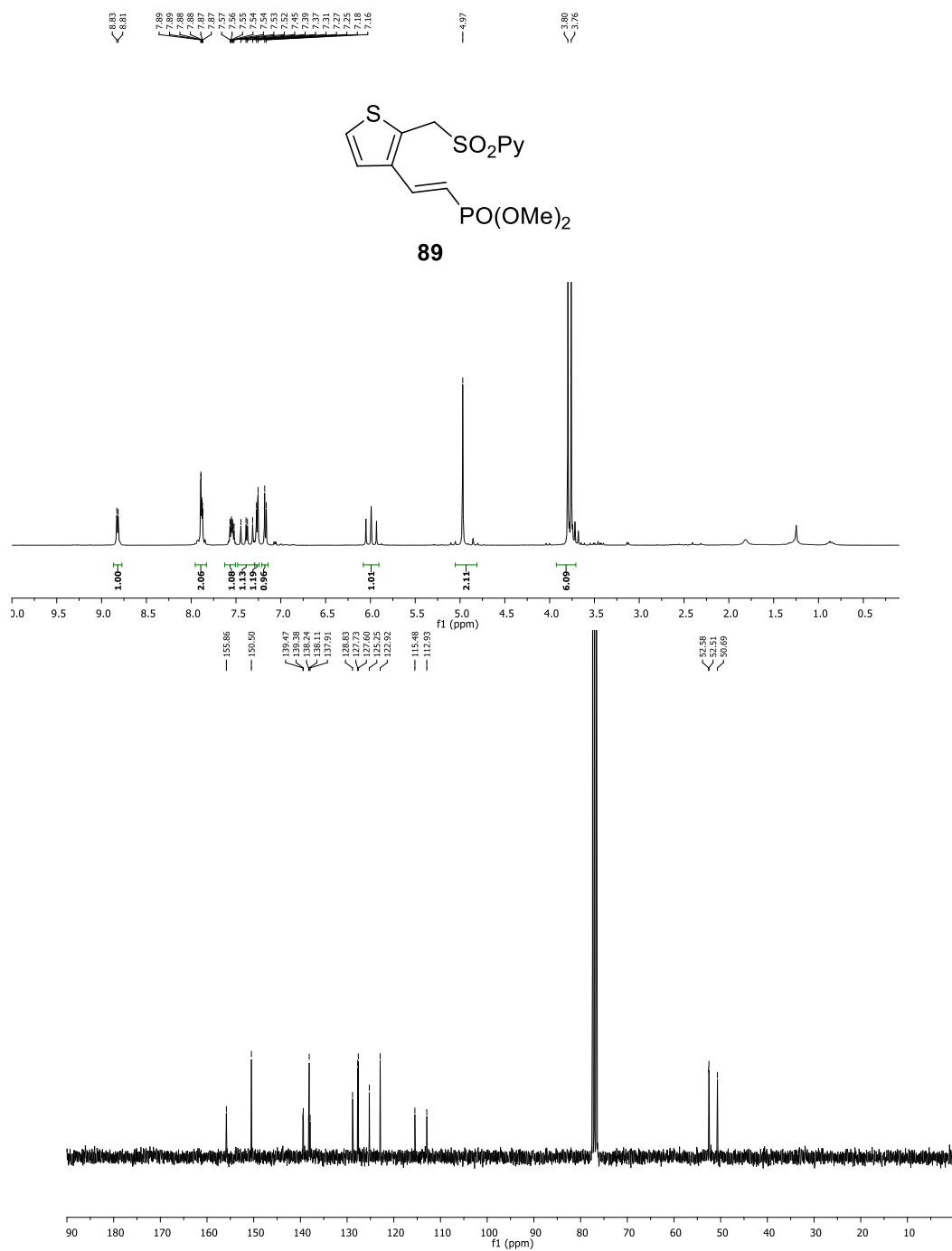


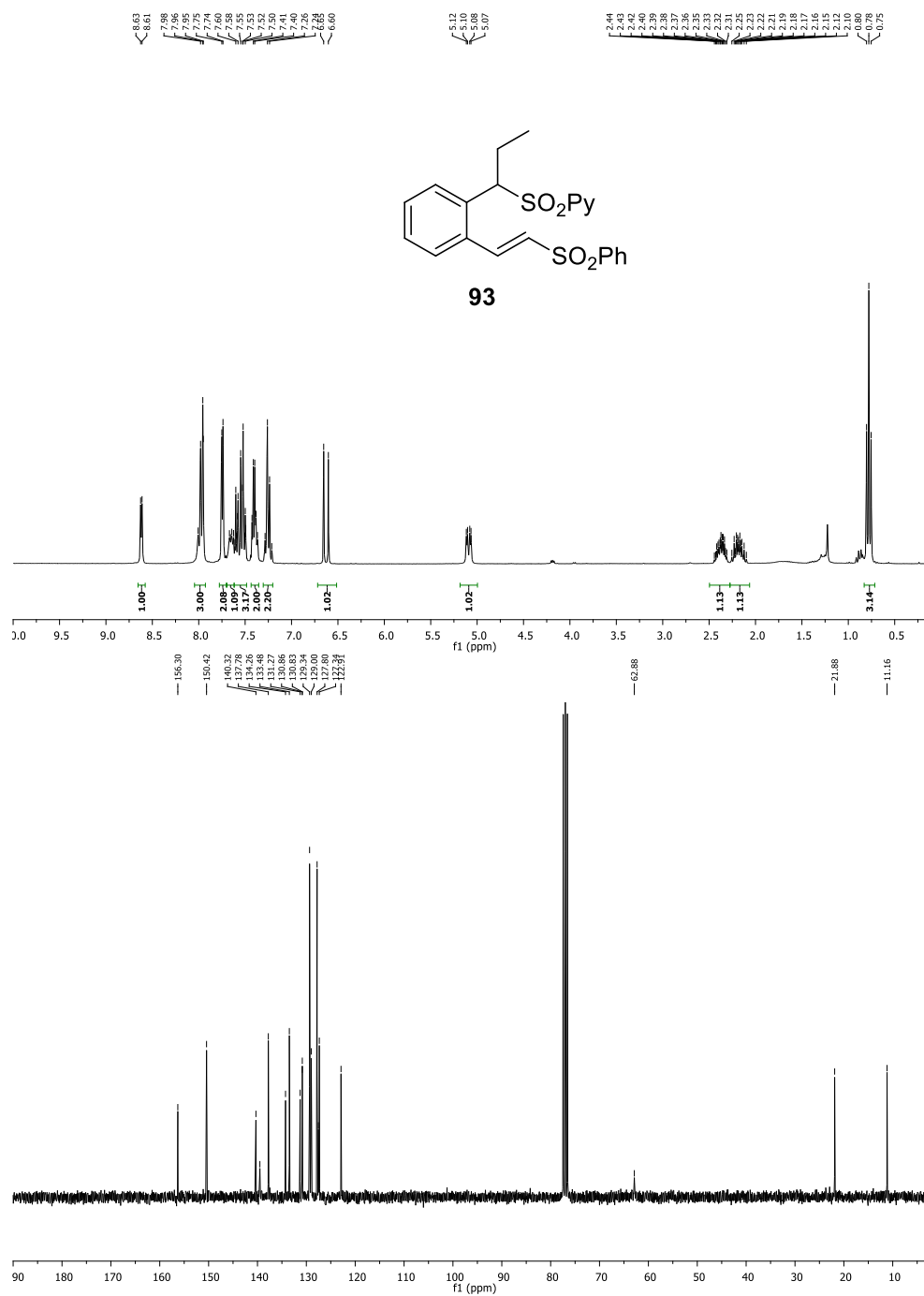


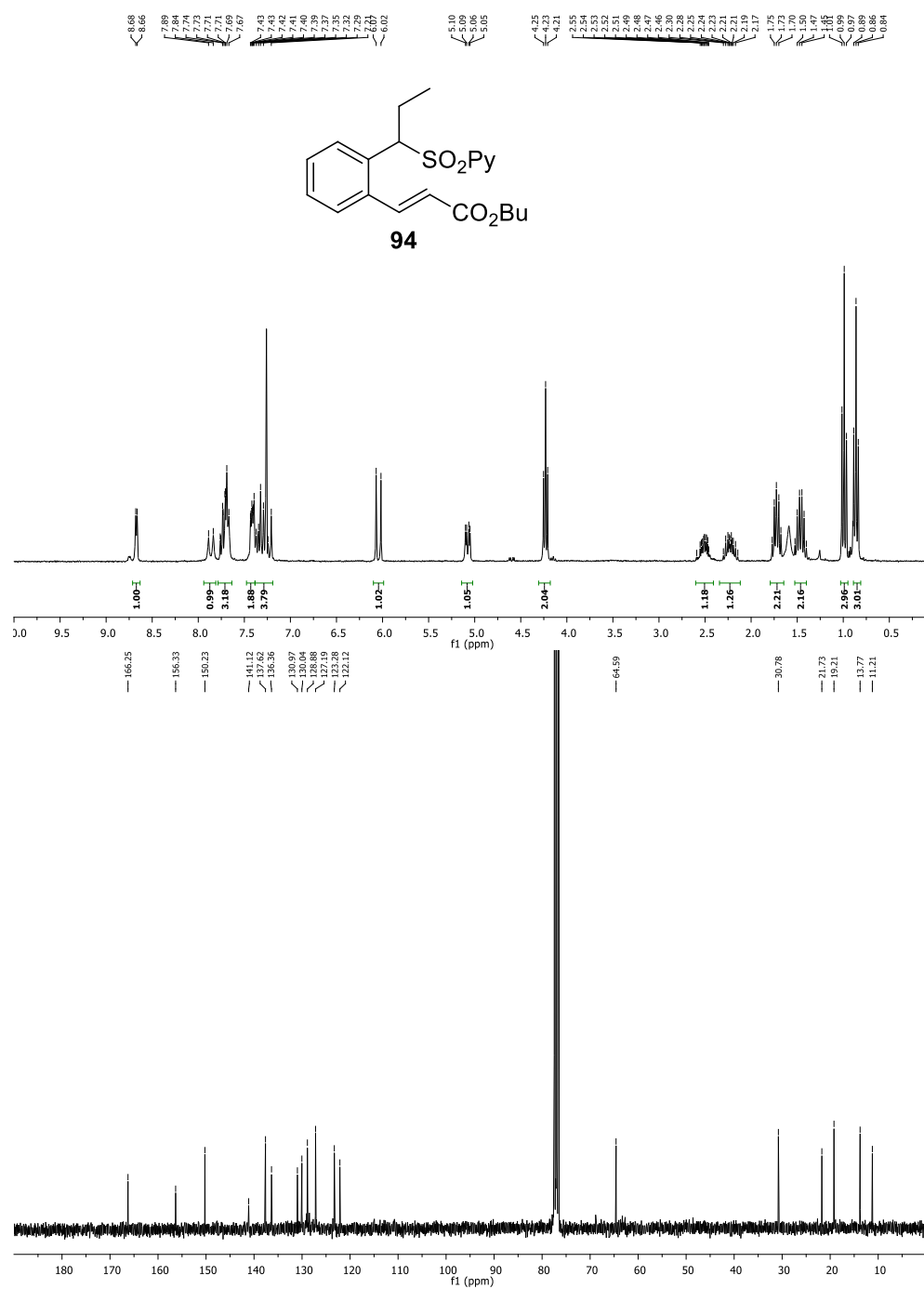
Anexo III

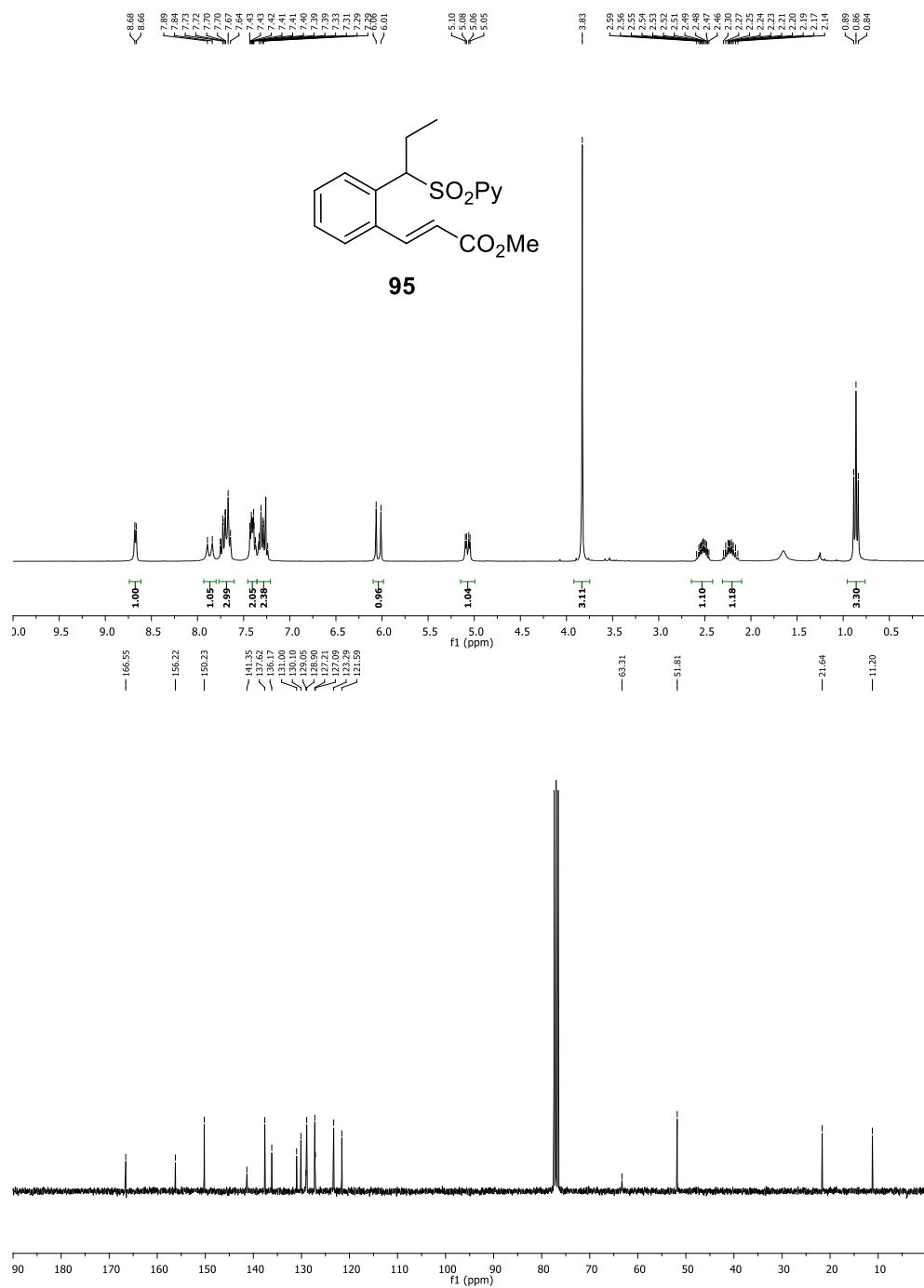


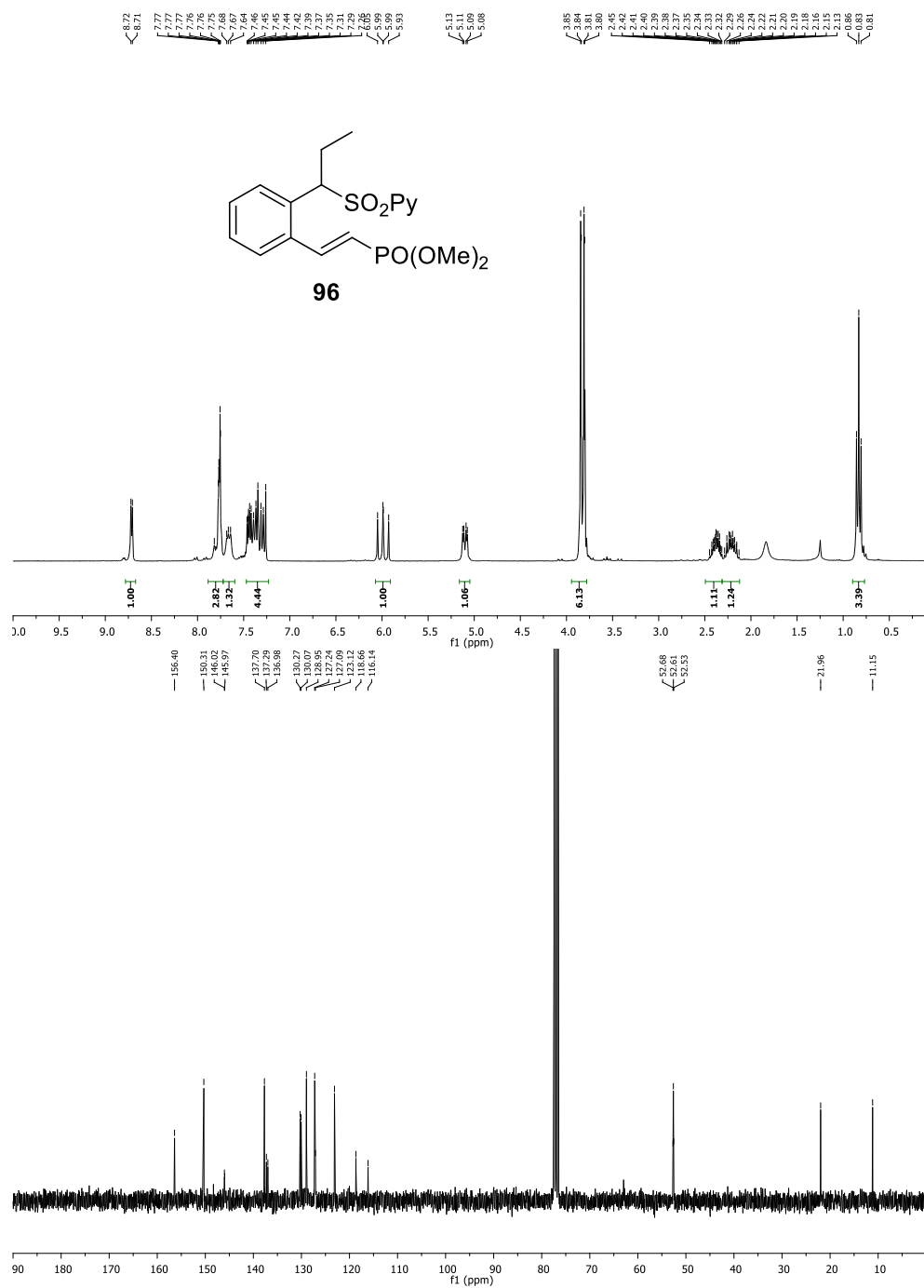


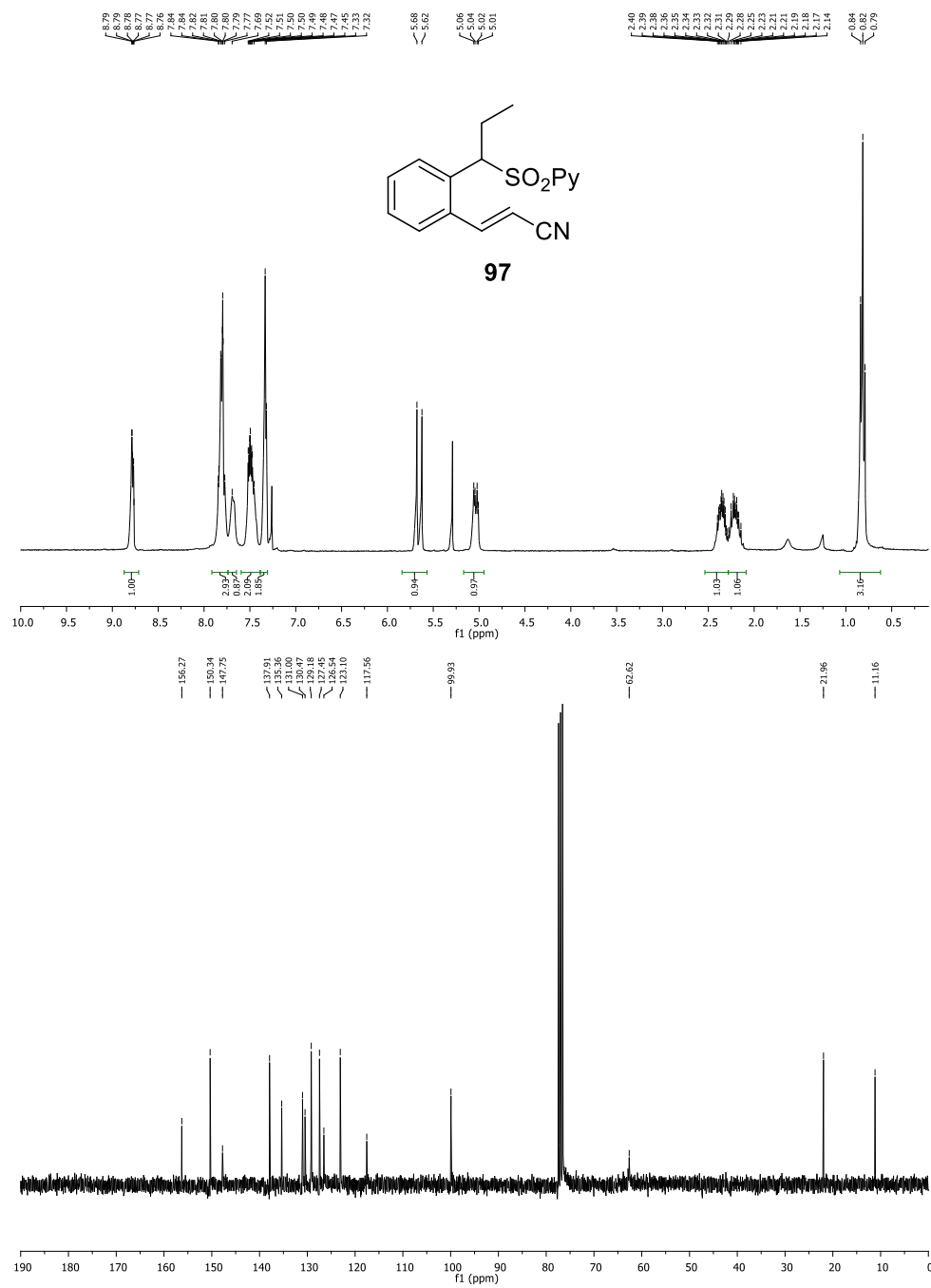


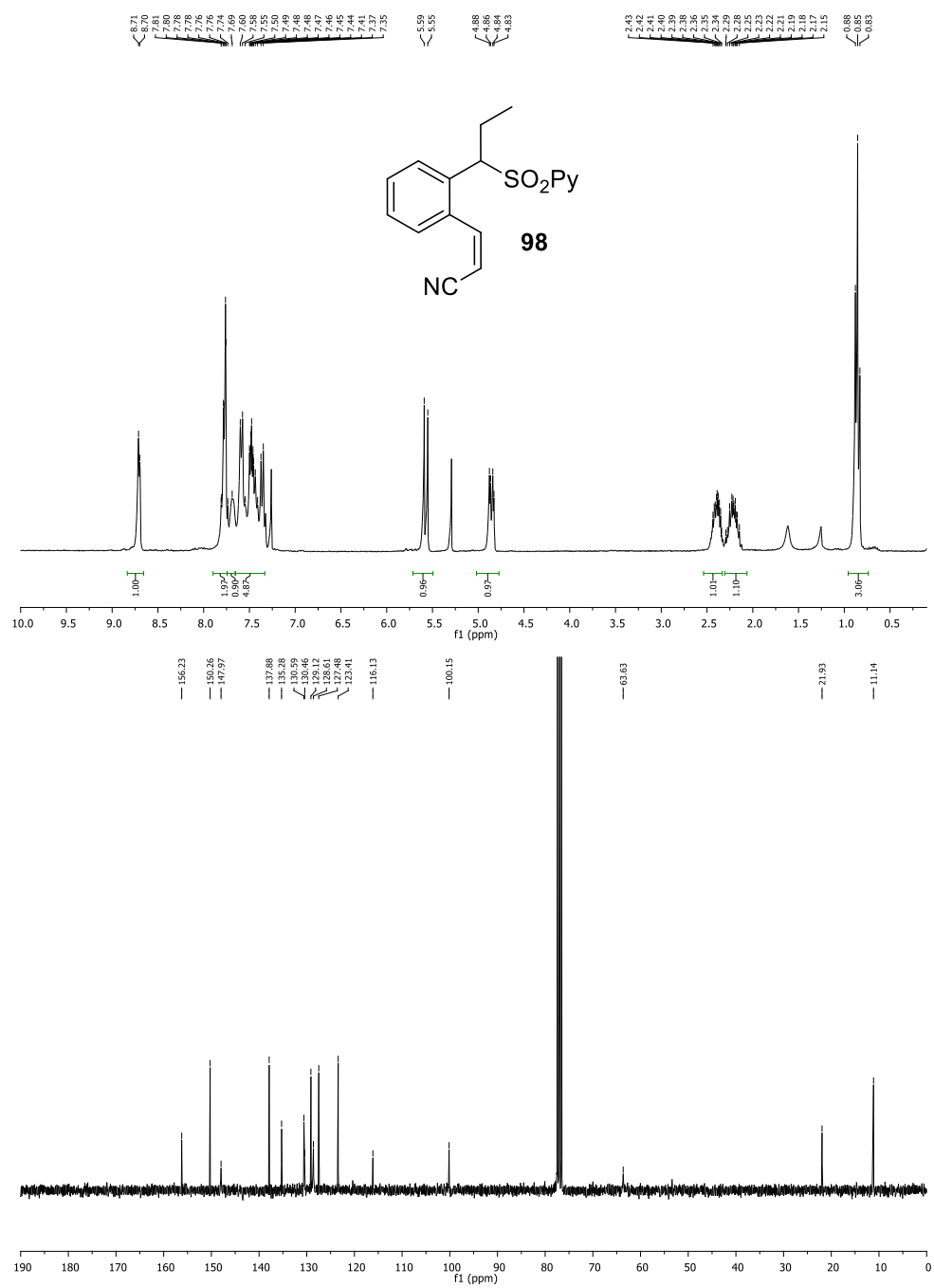


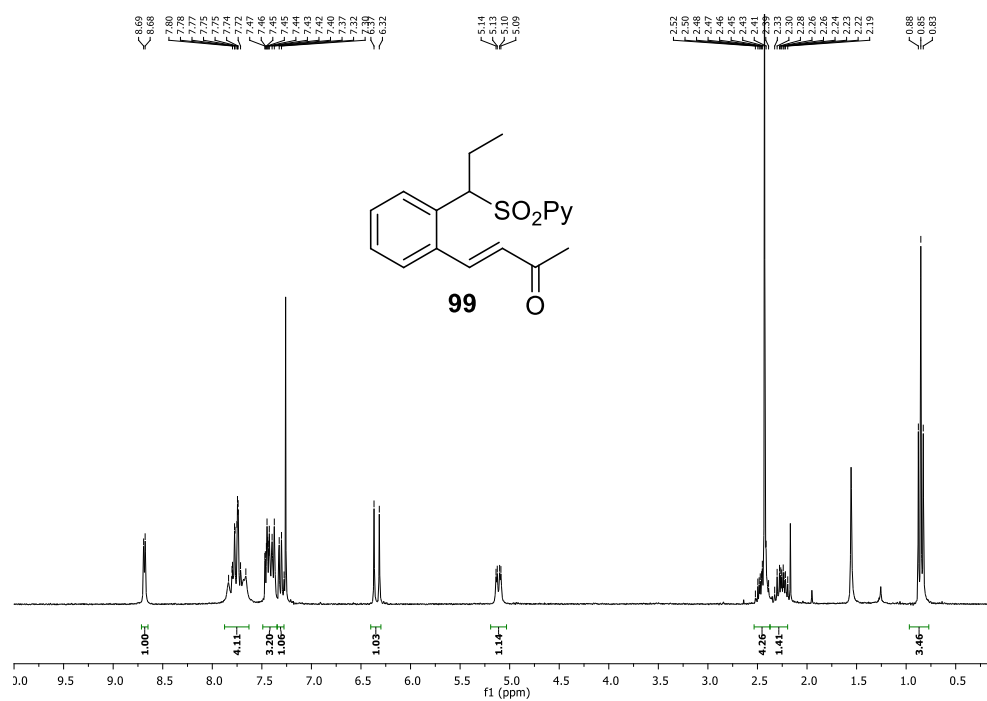


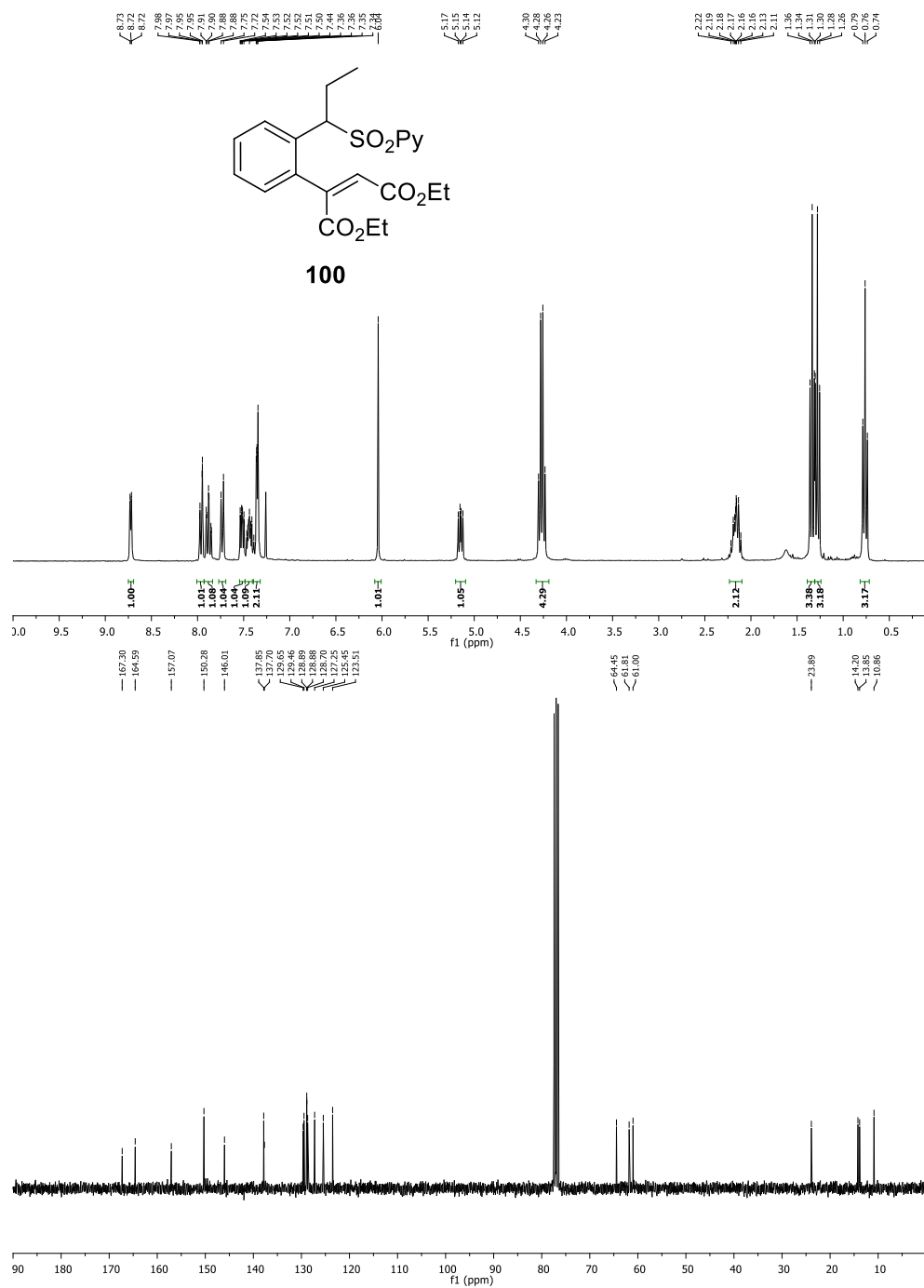


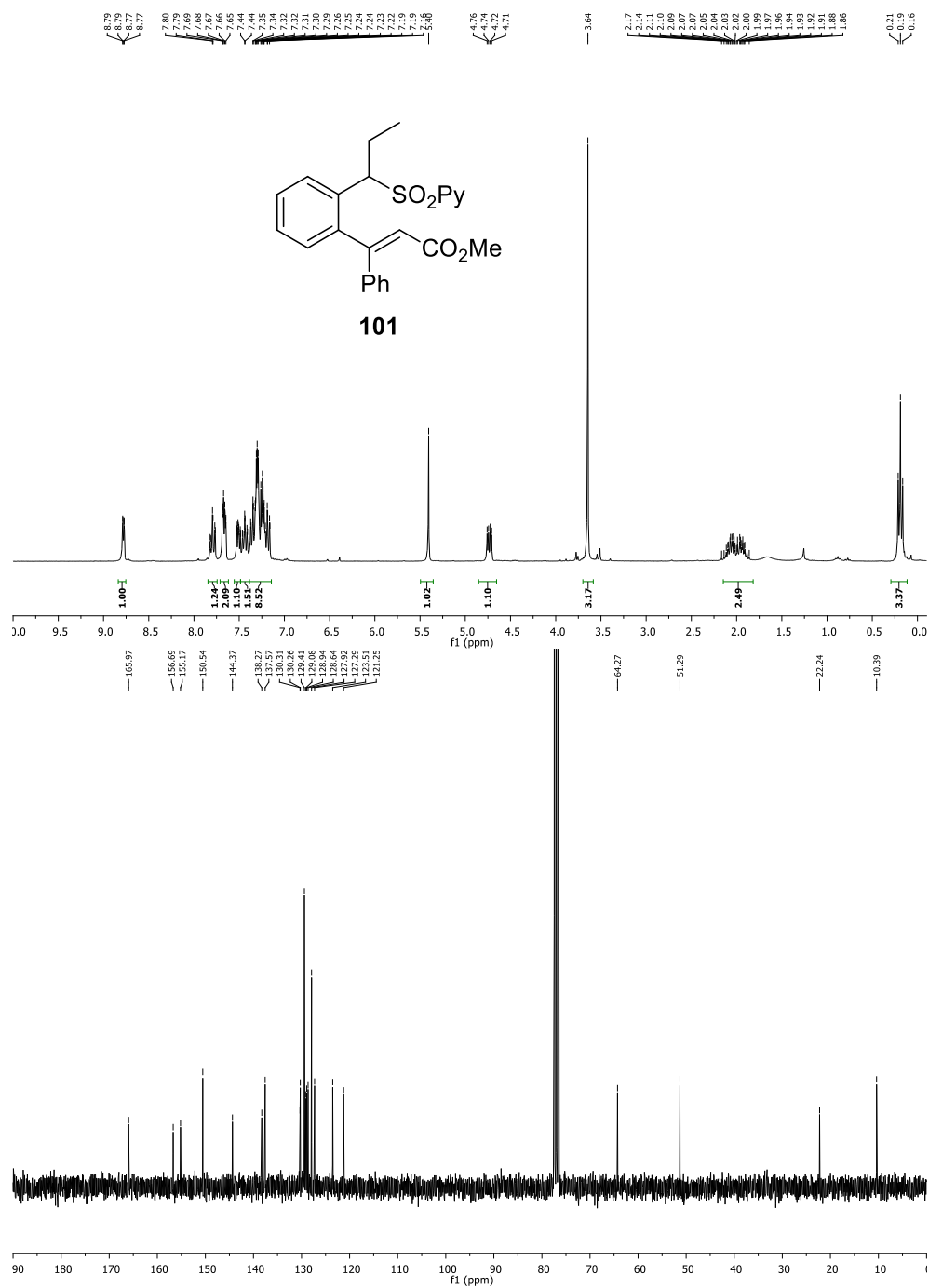


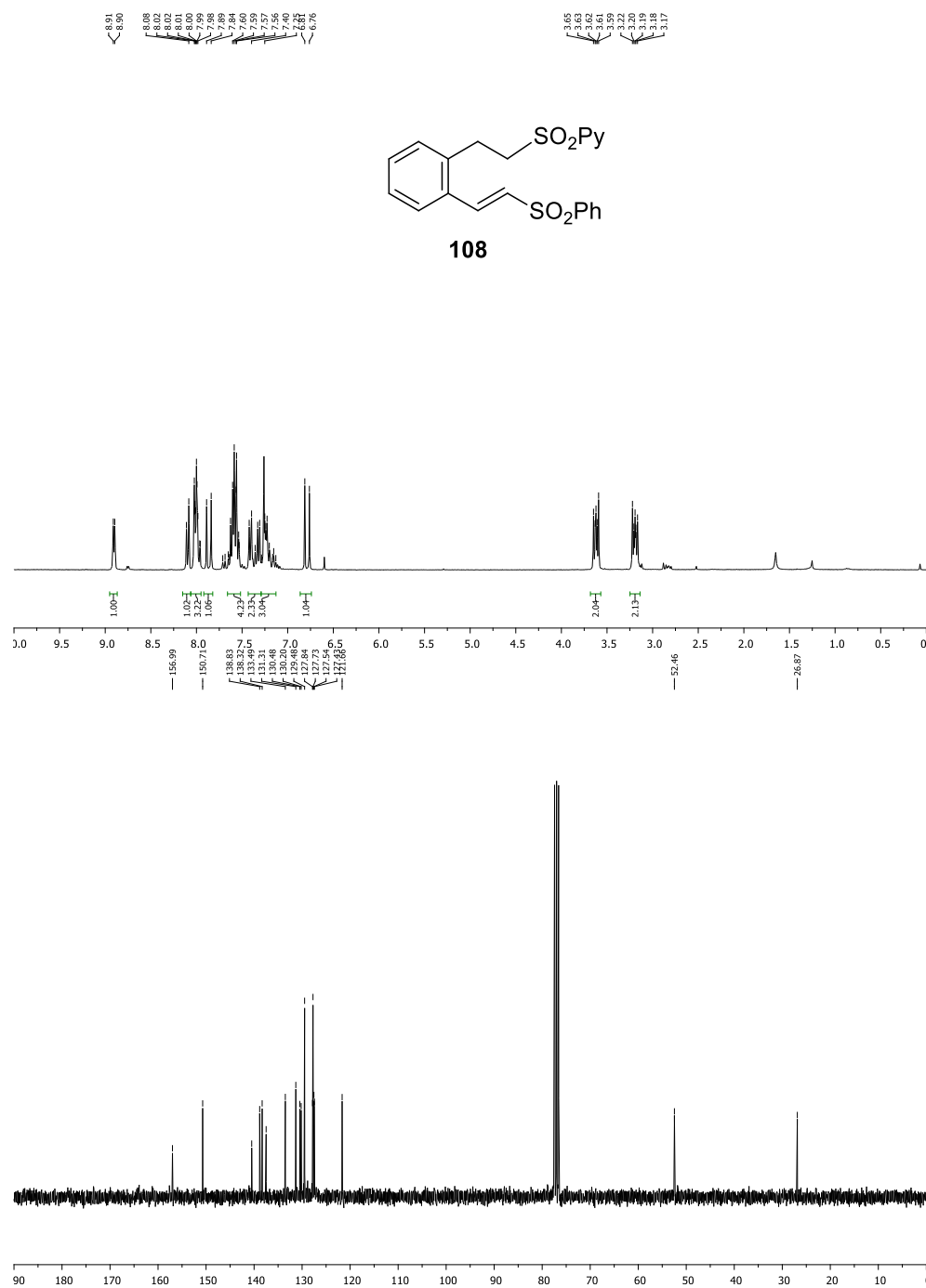


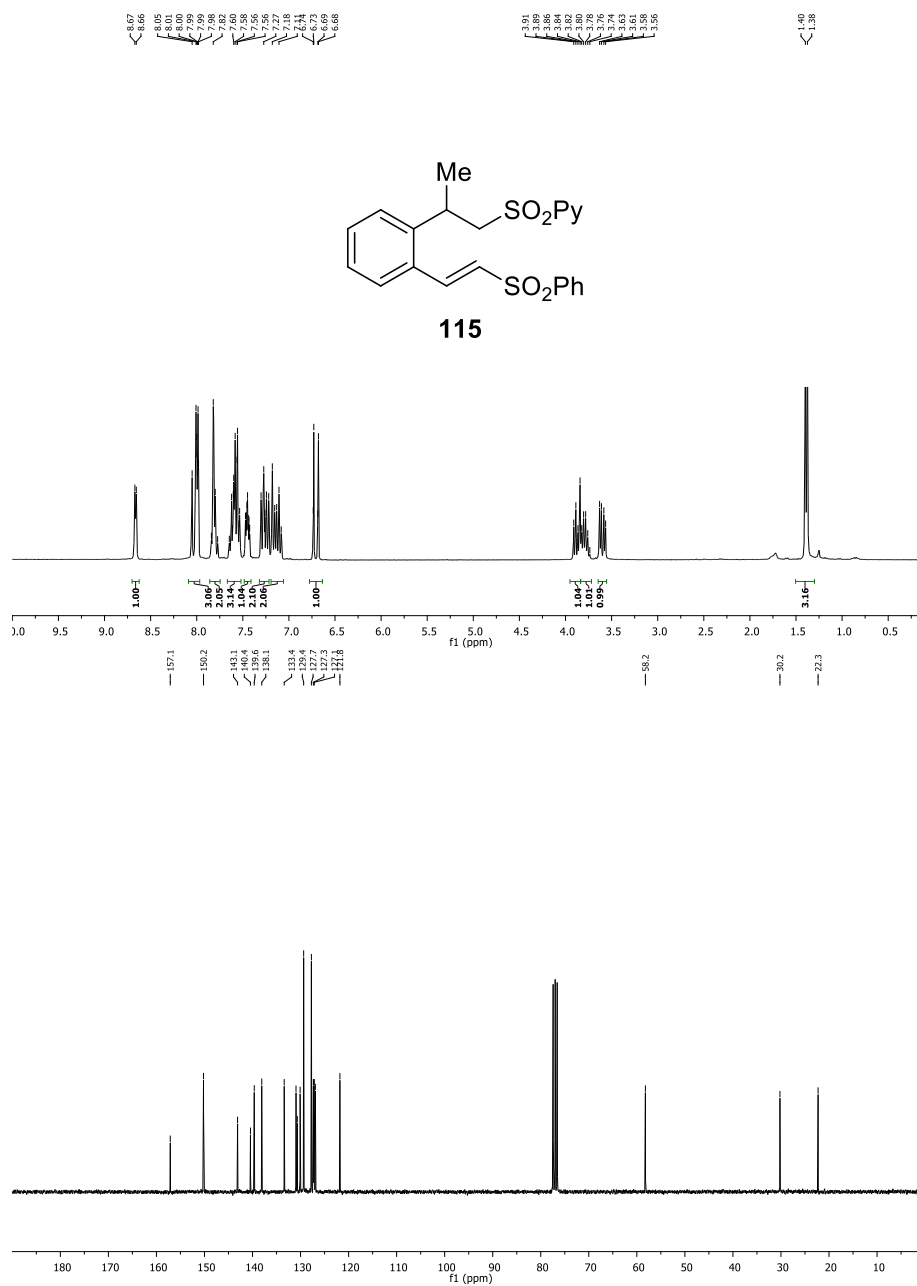


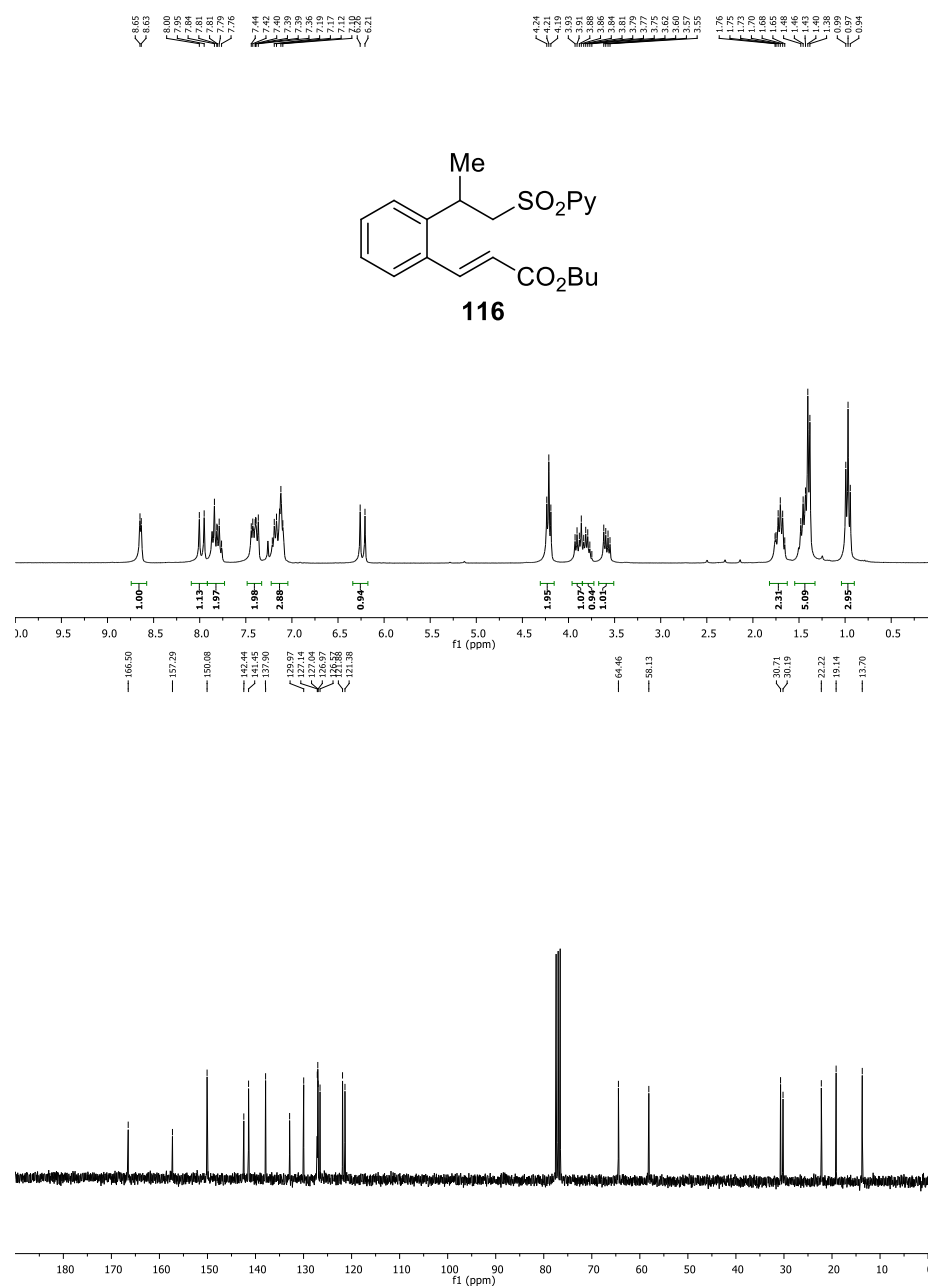


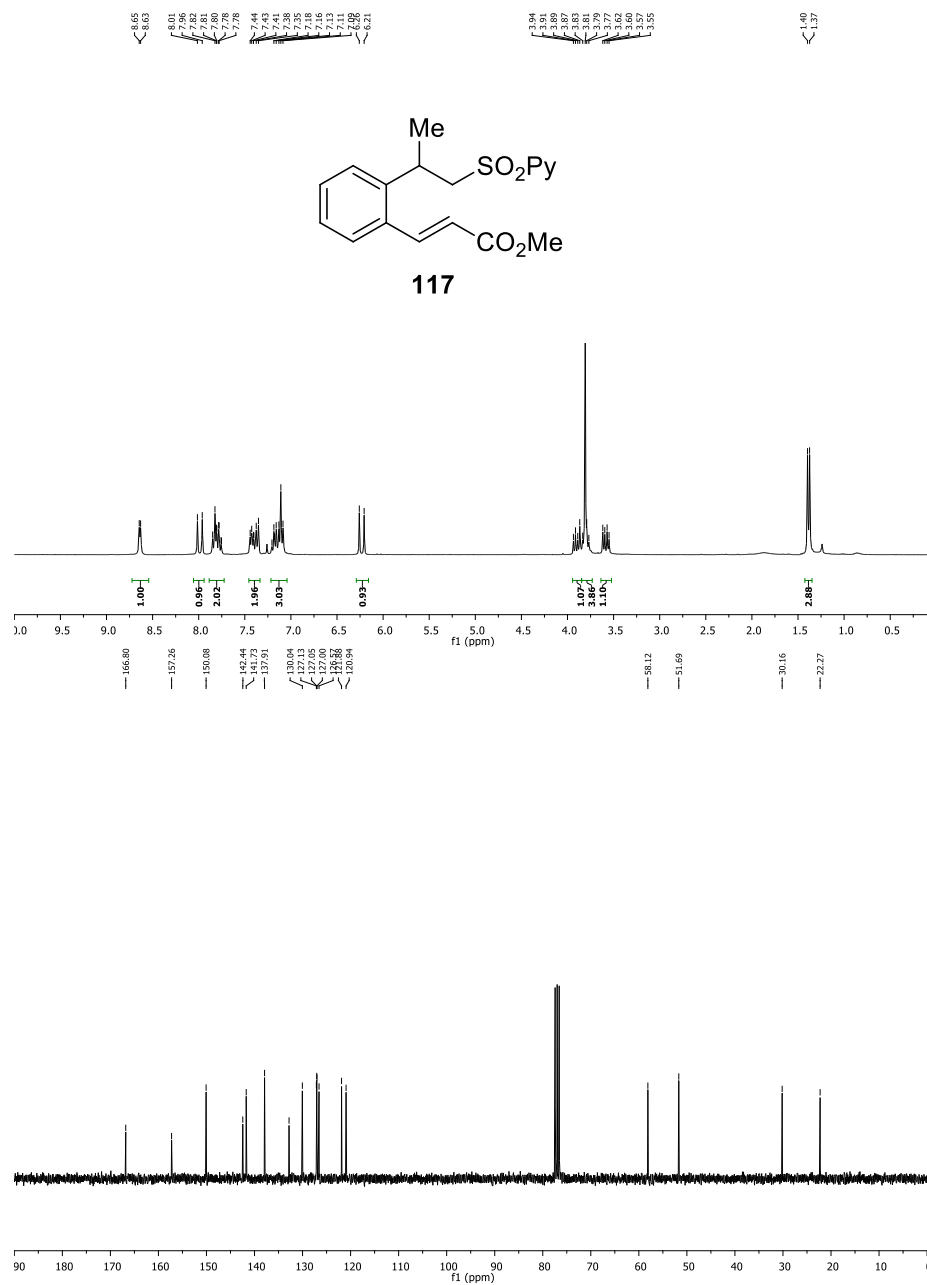




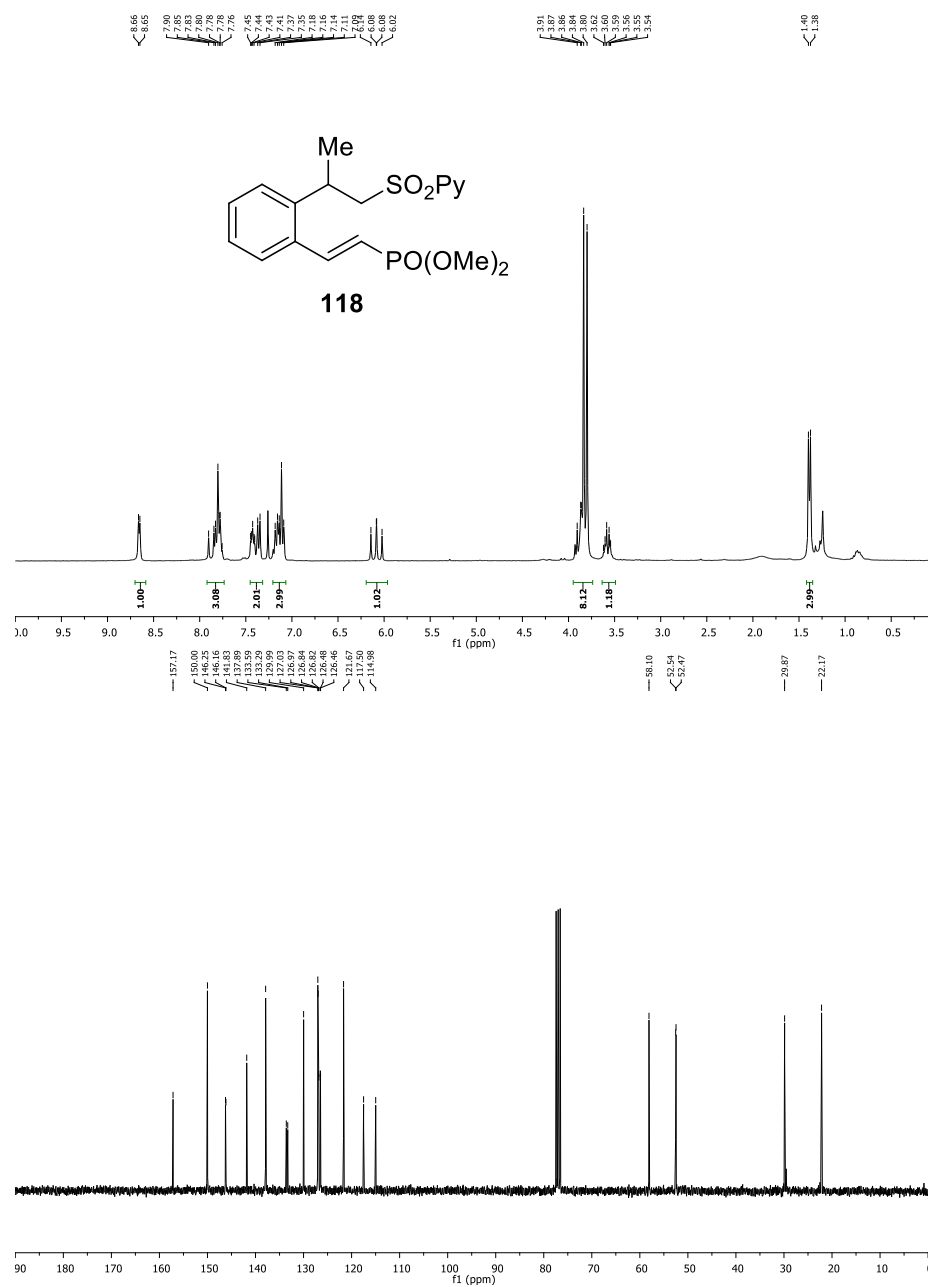






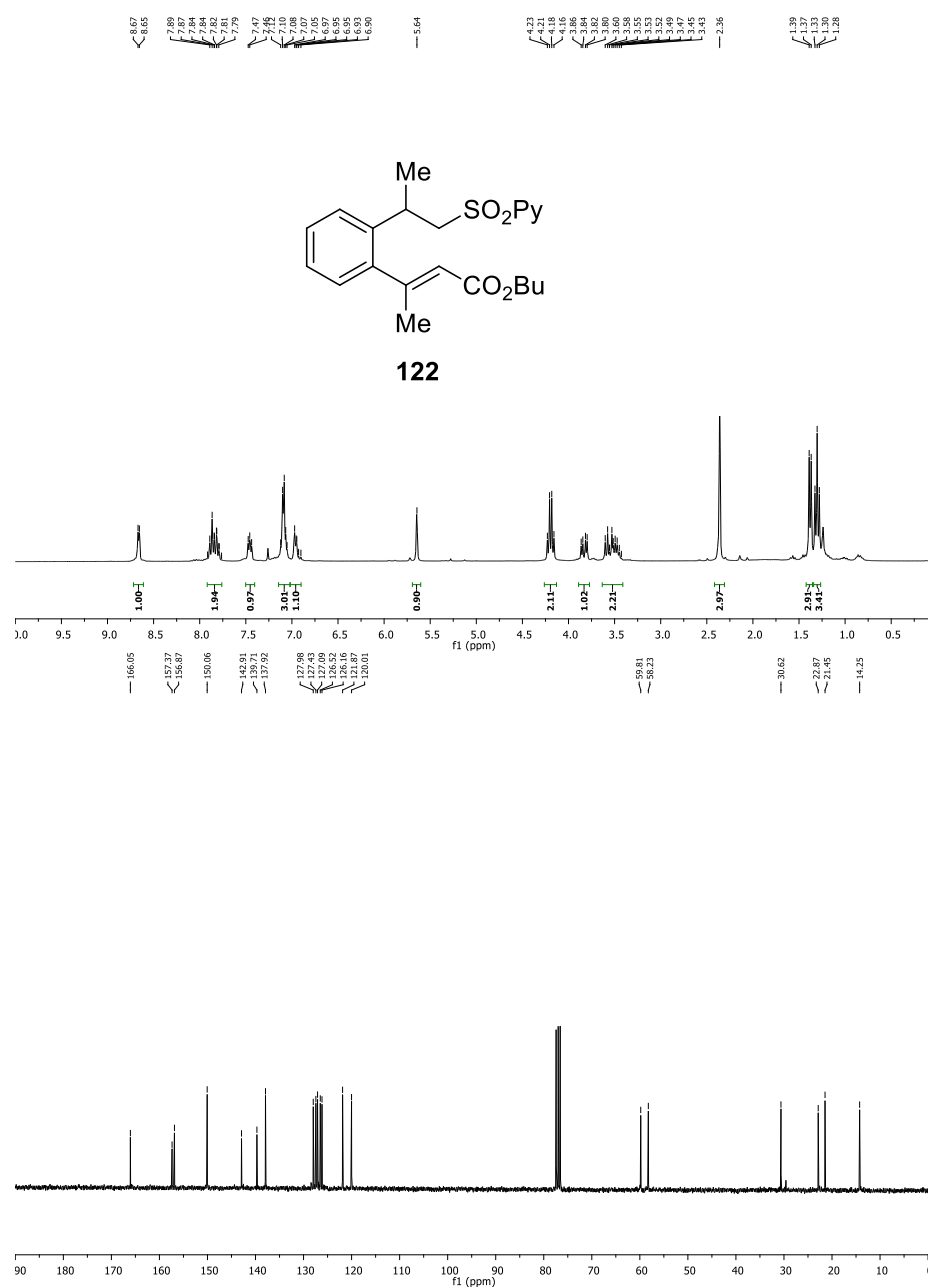


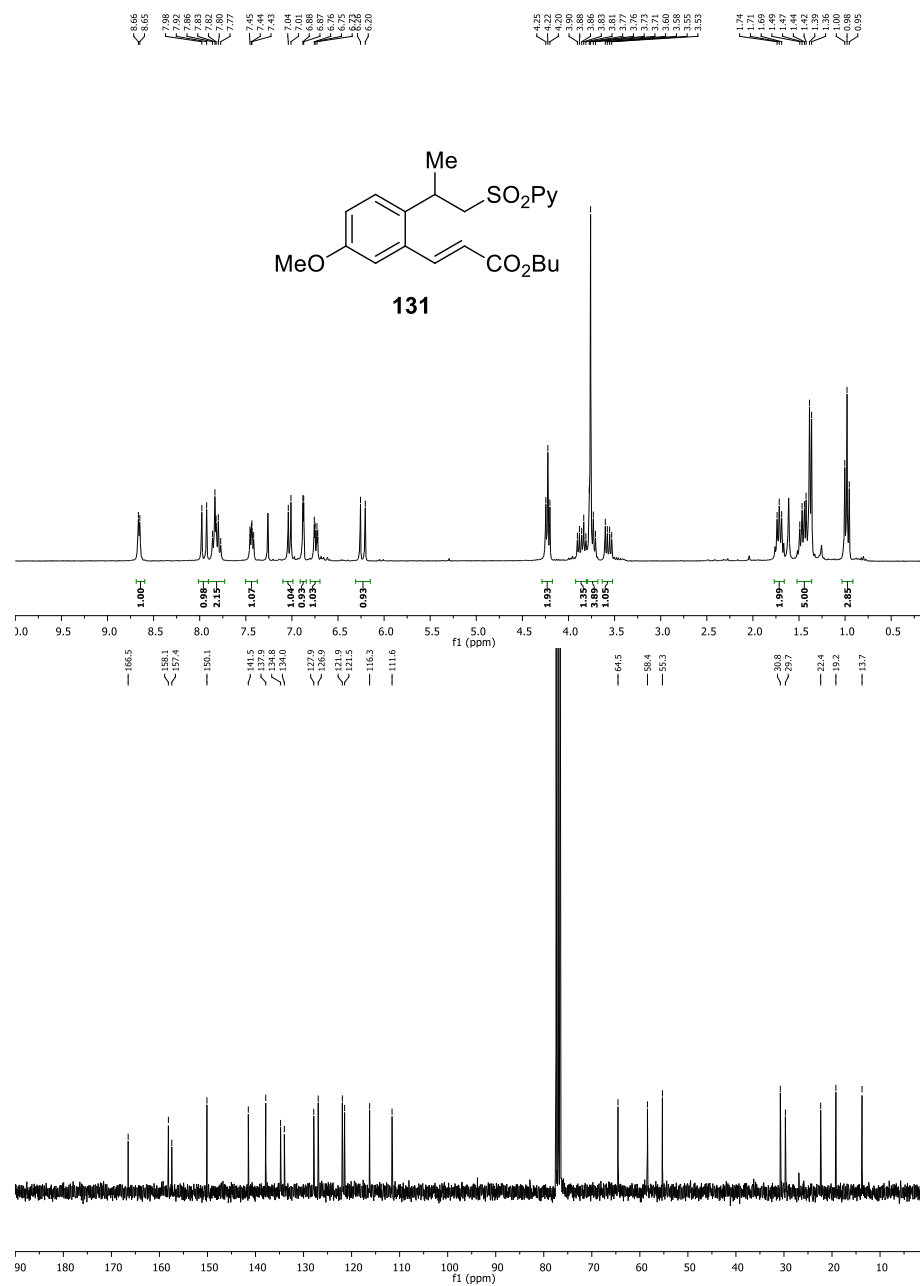
Anexo III



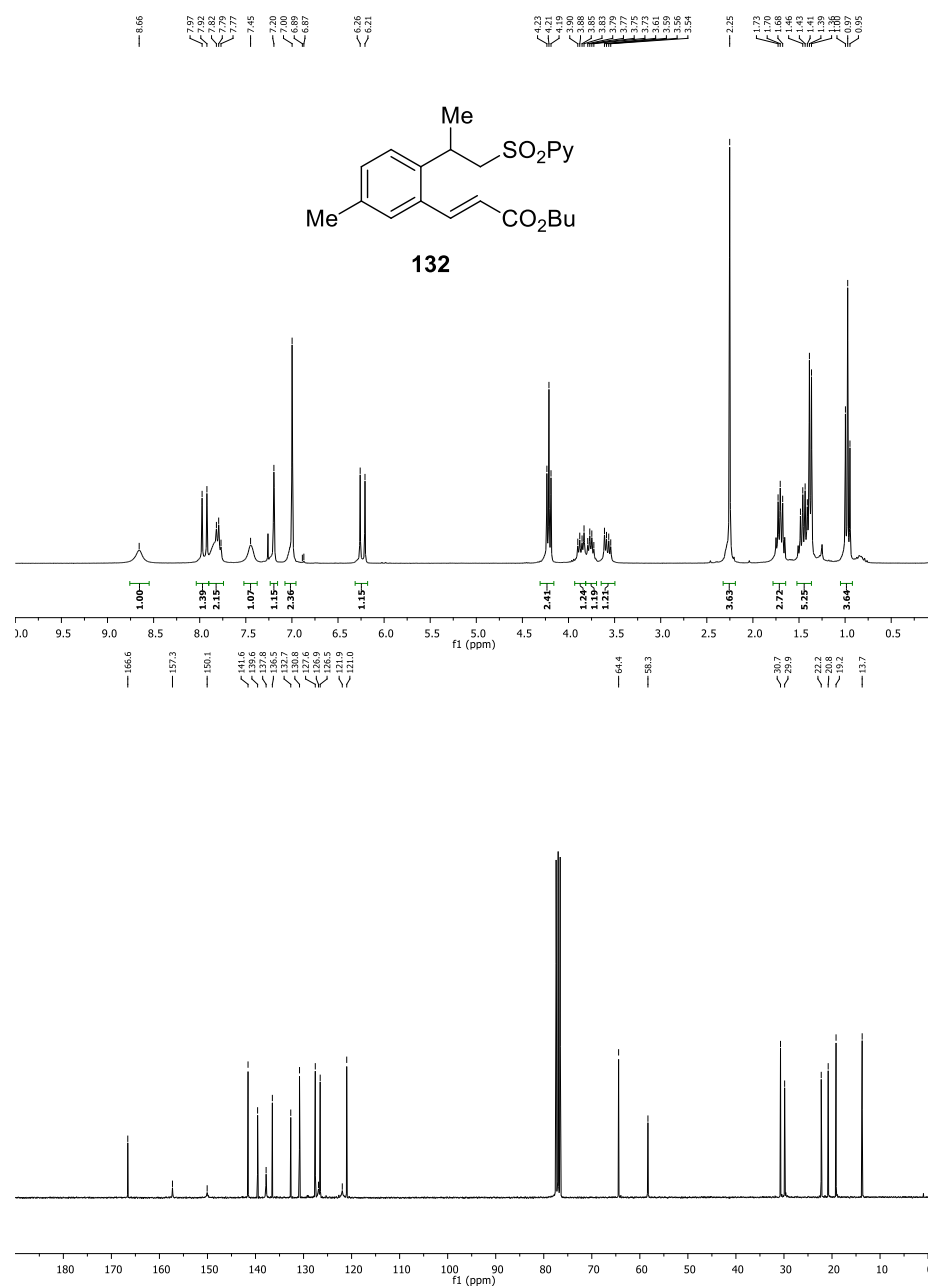


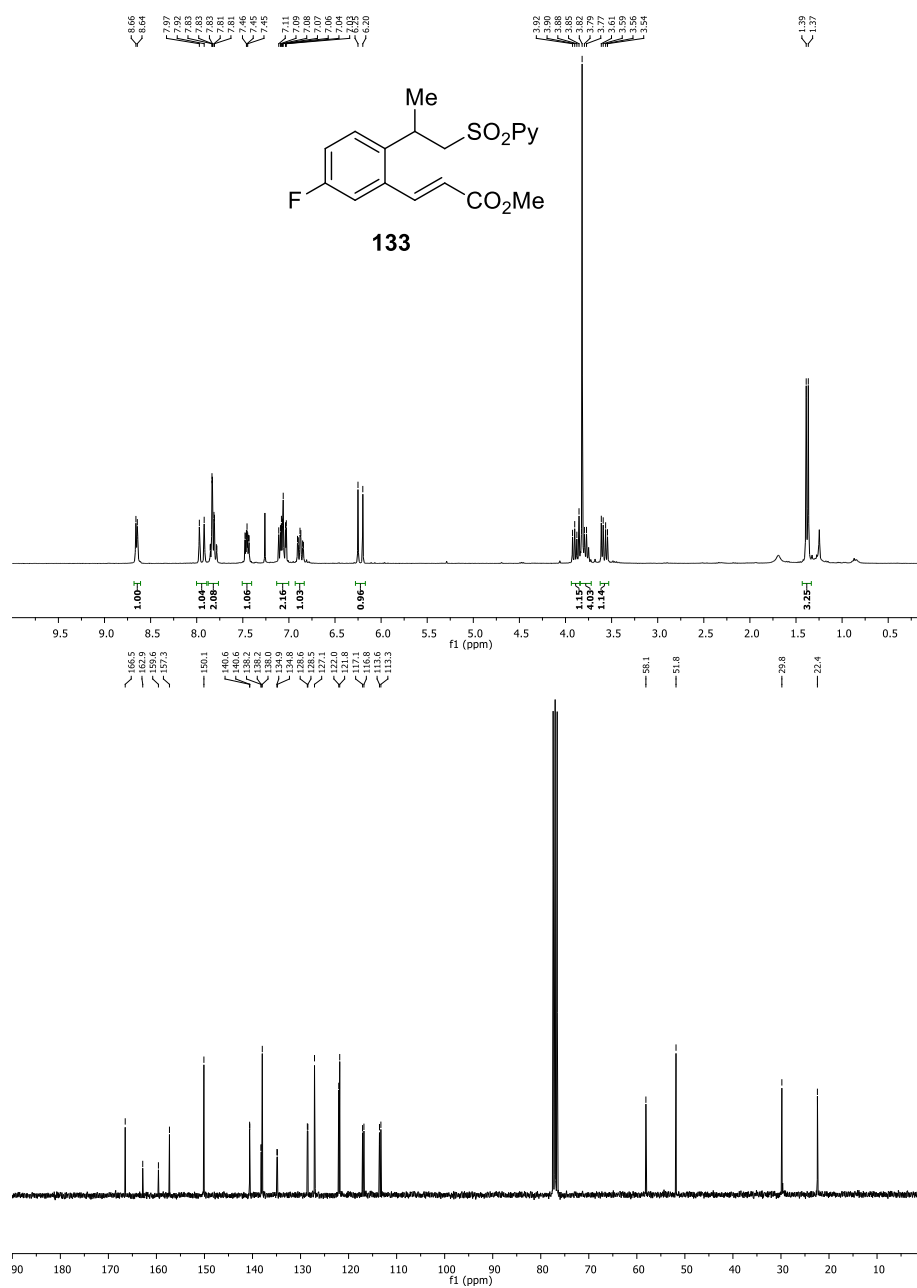
Anexo III

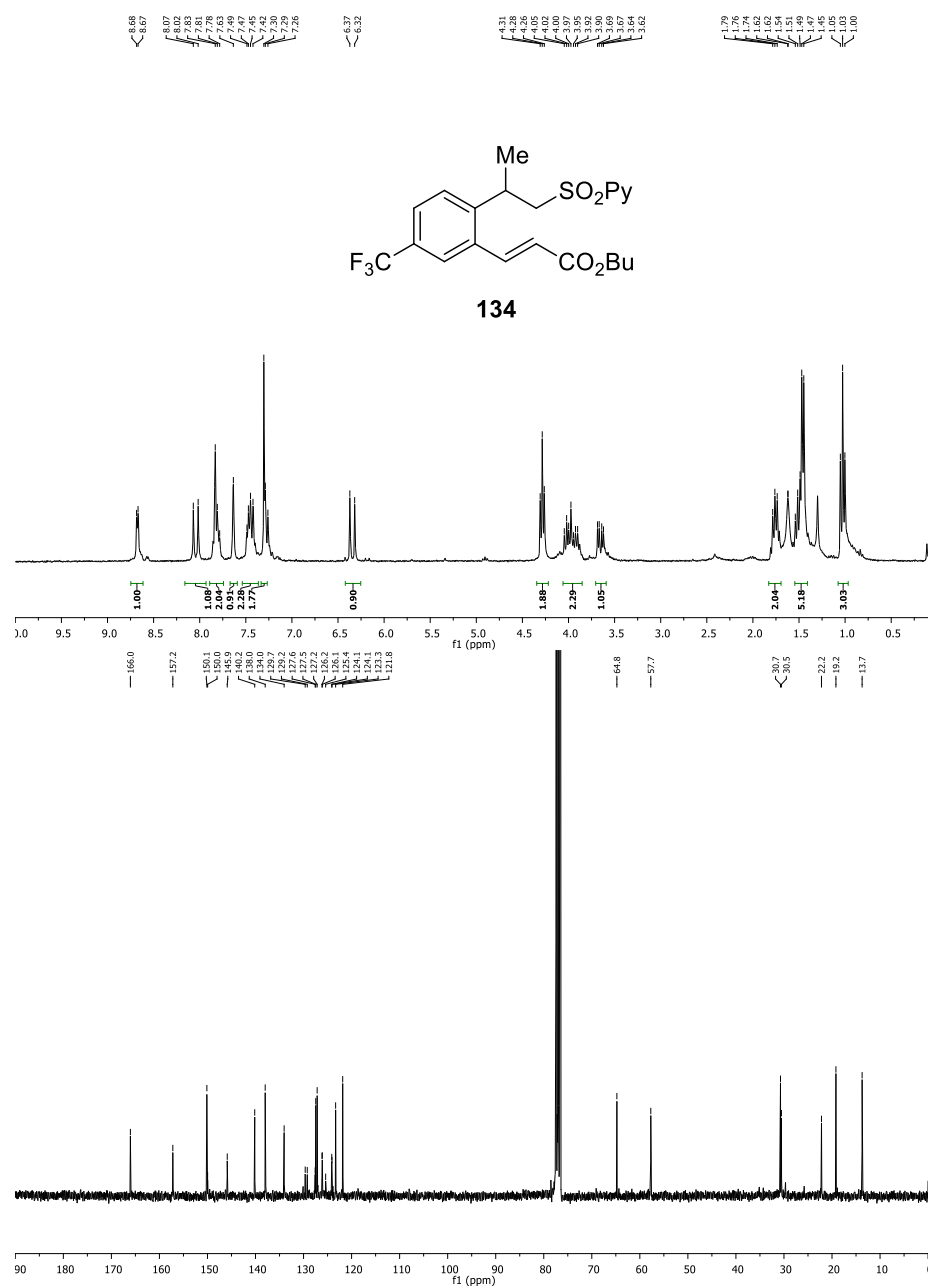


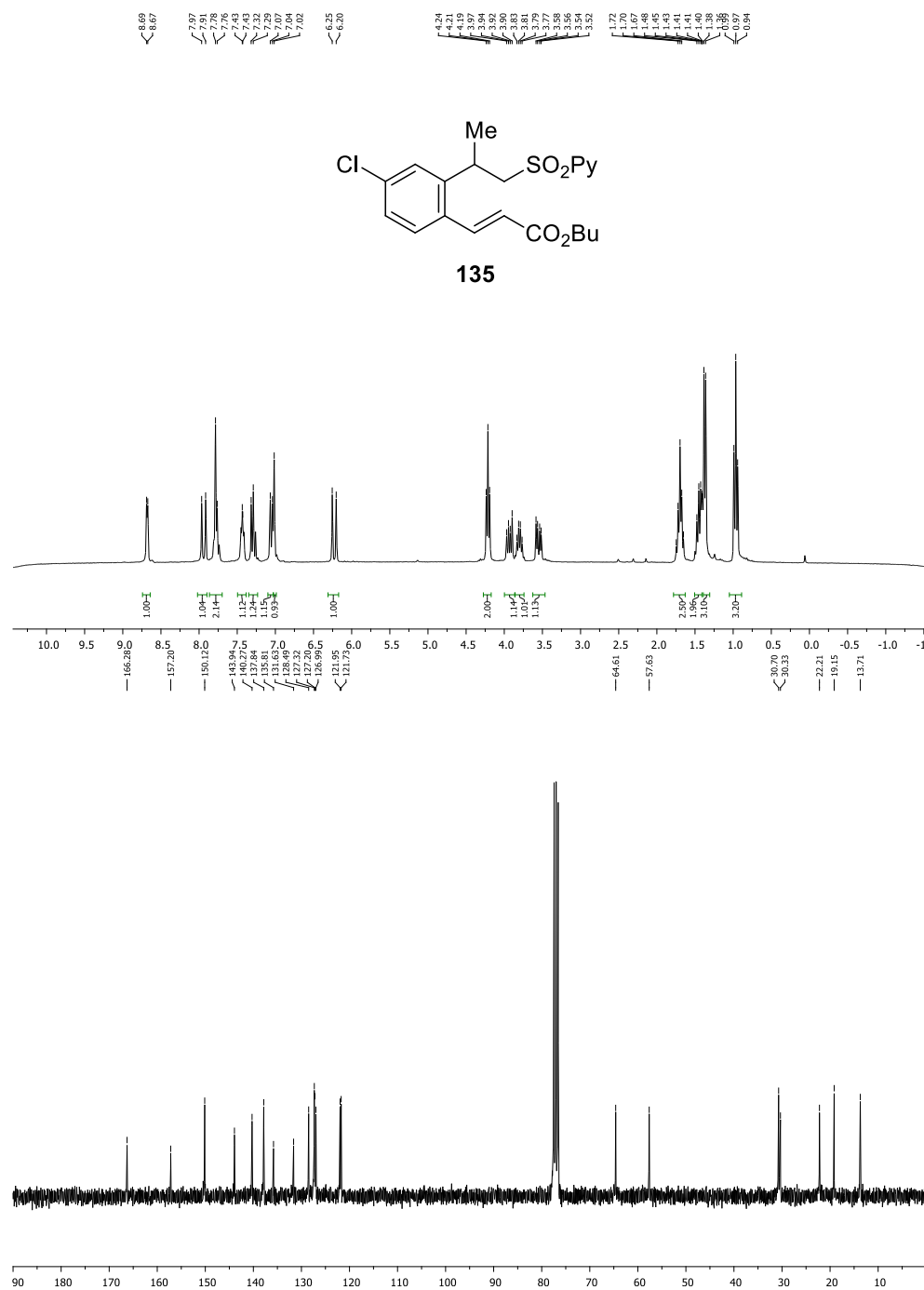


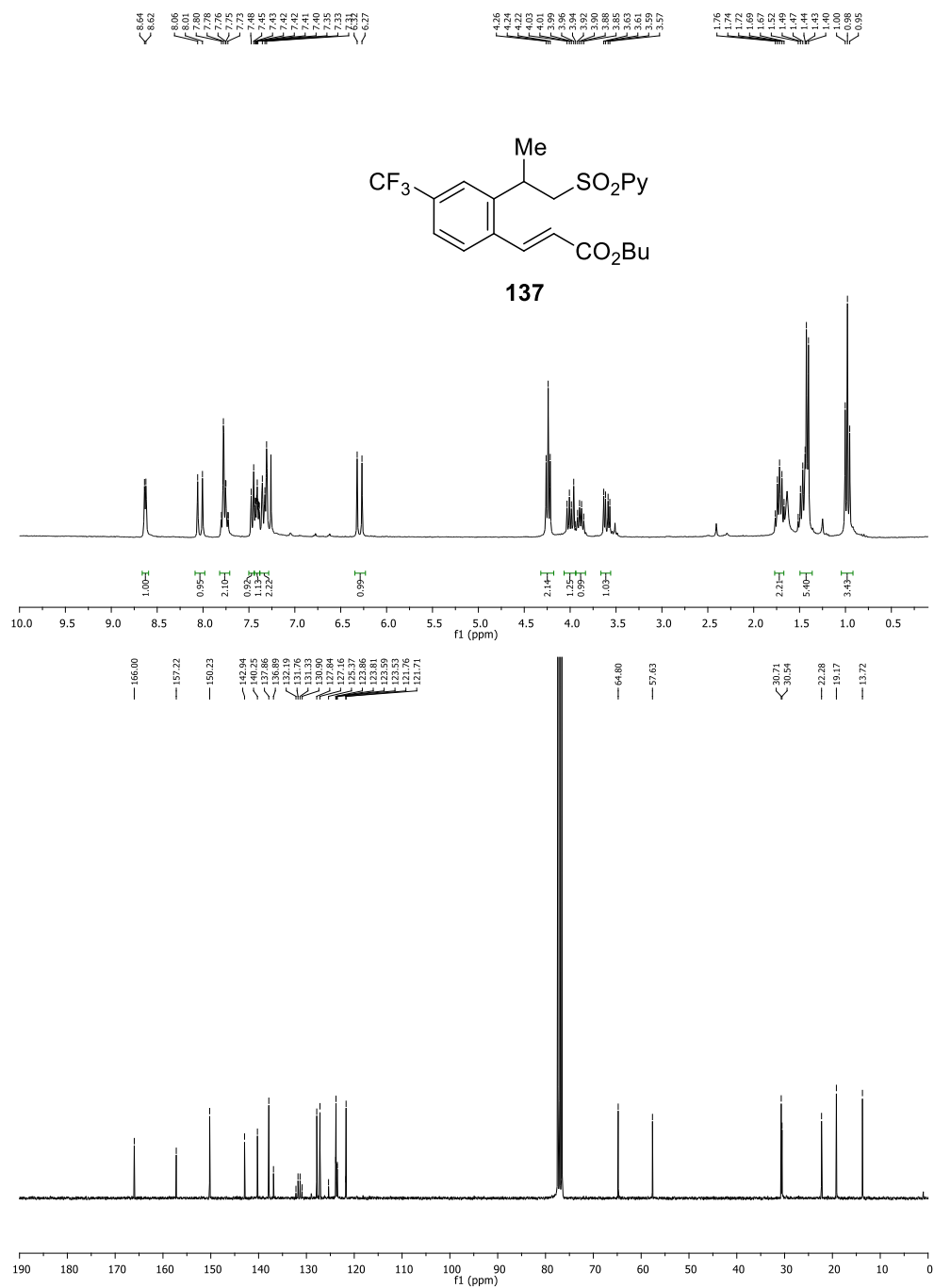
Anexo III



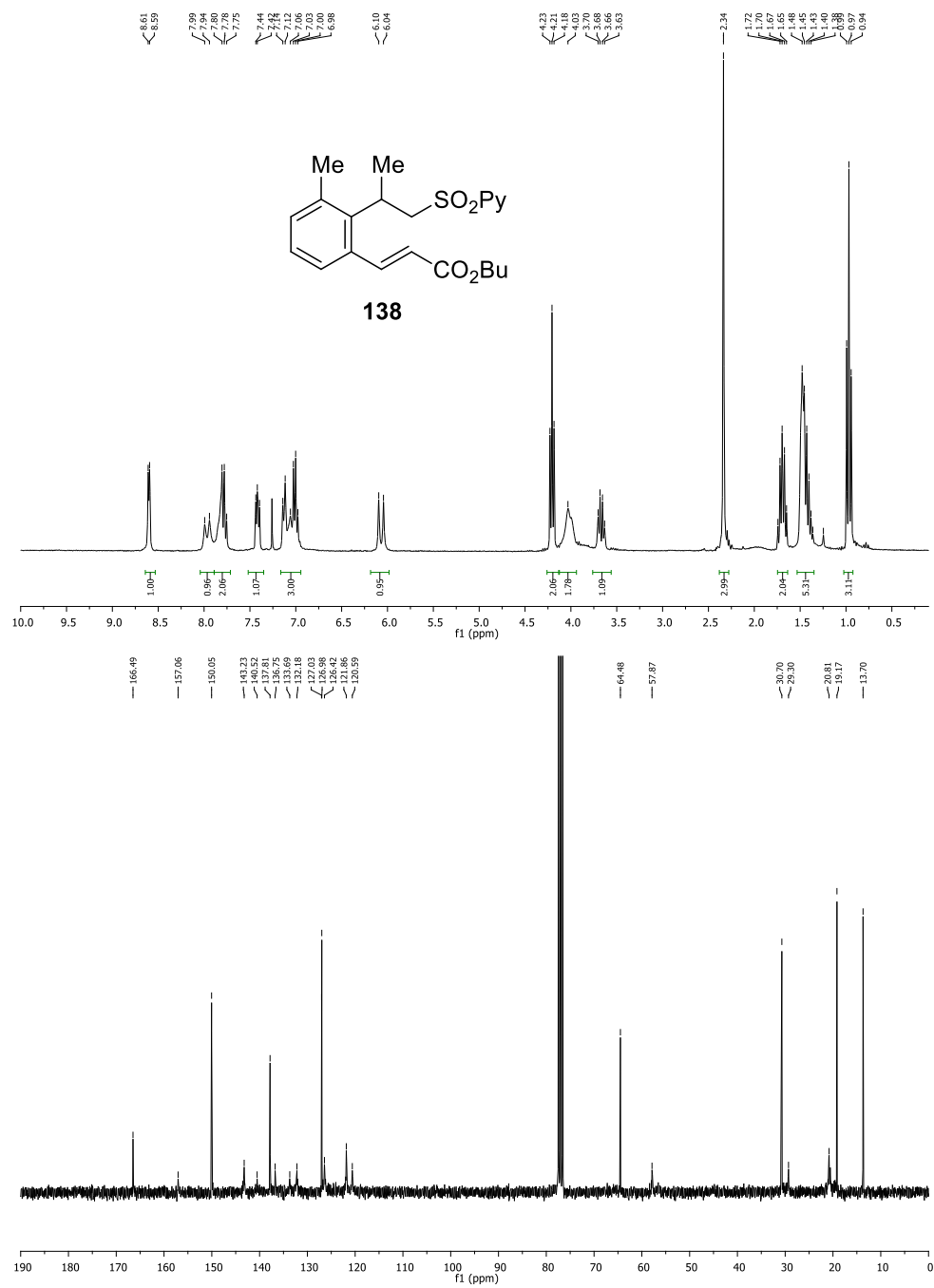




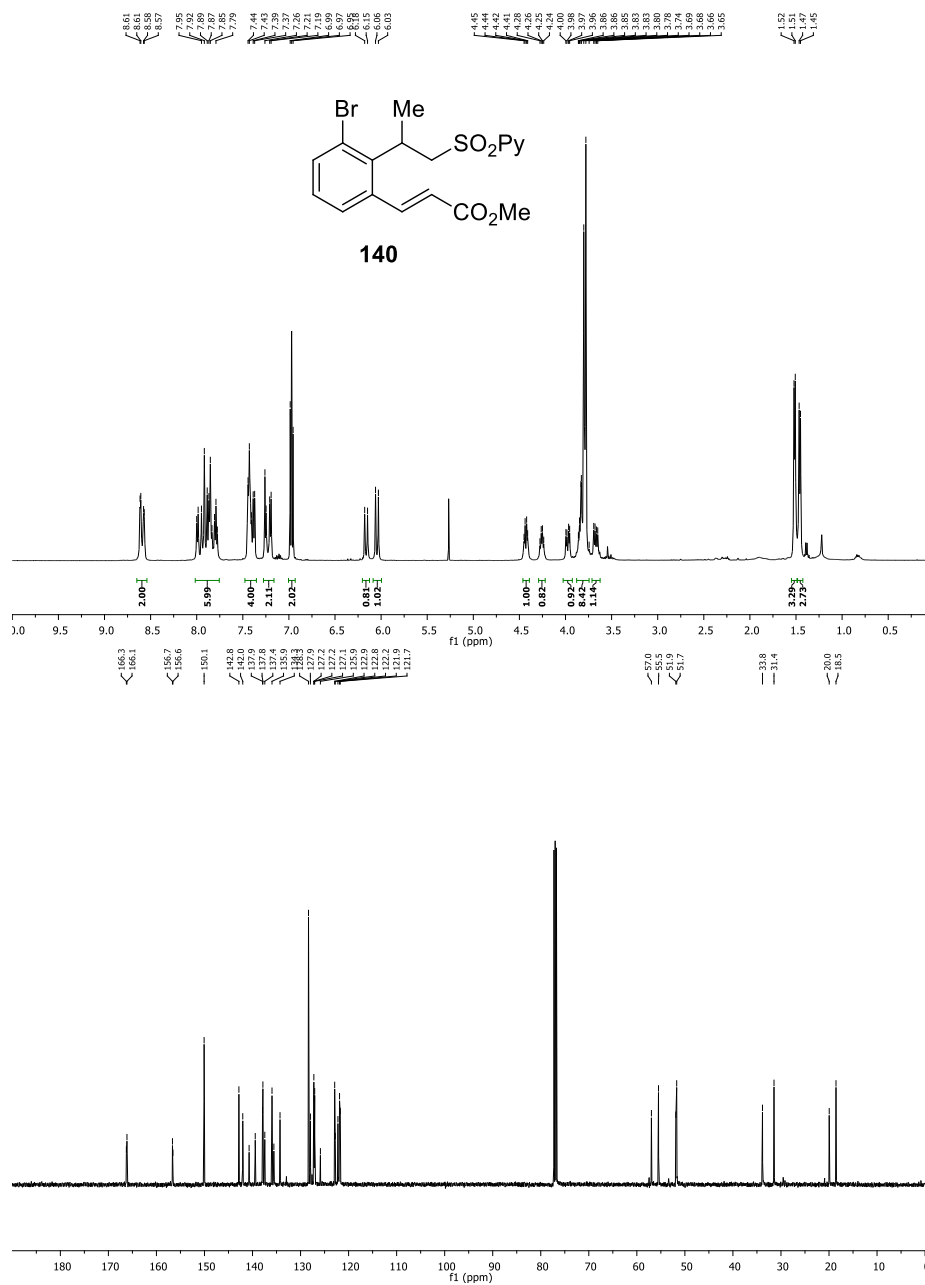


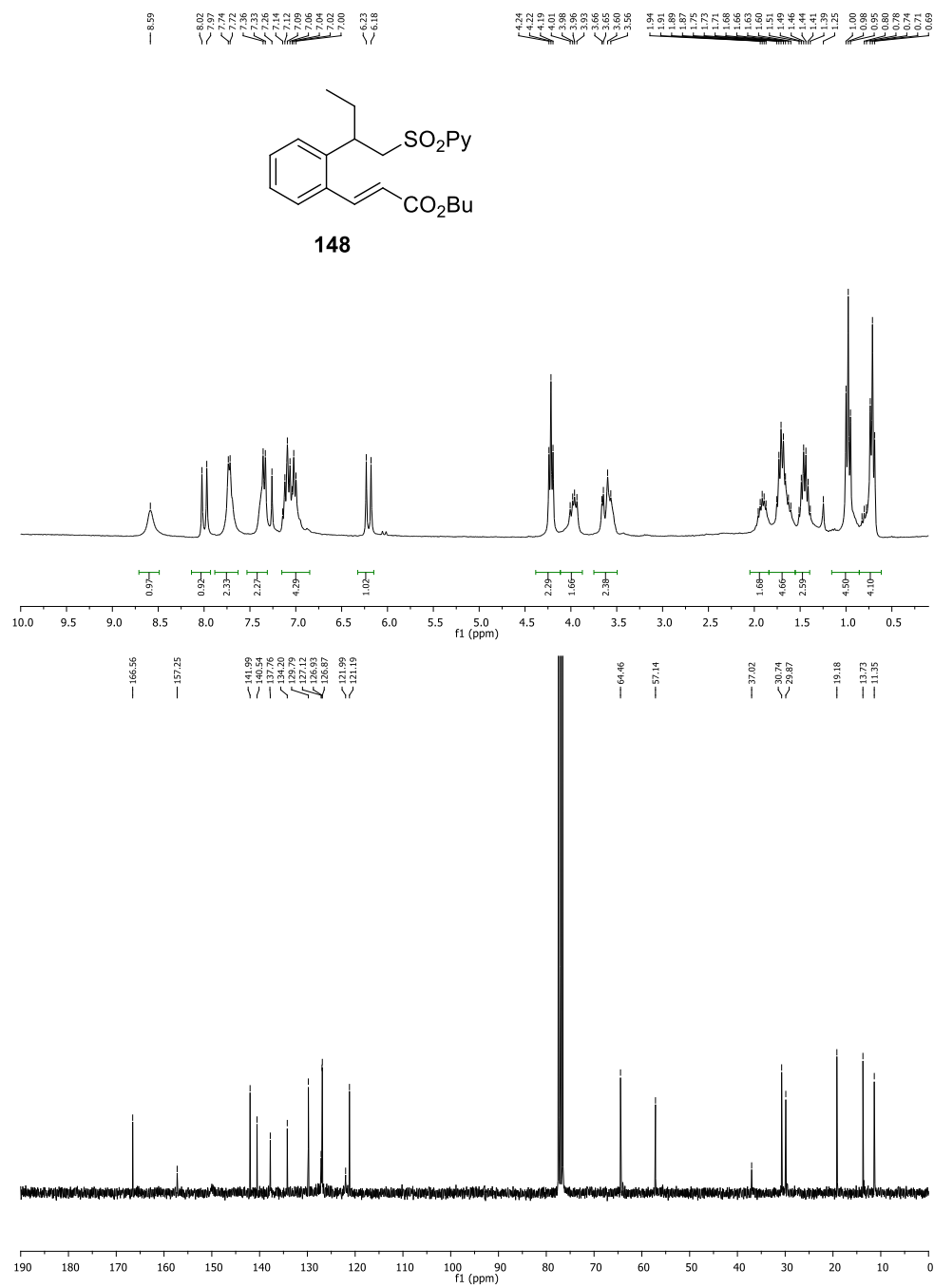


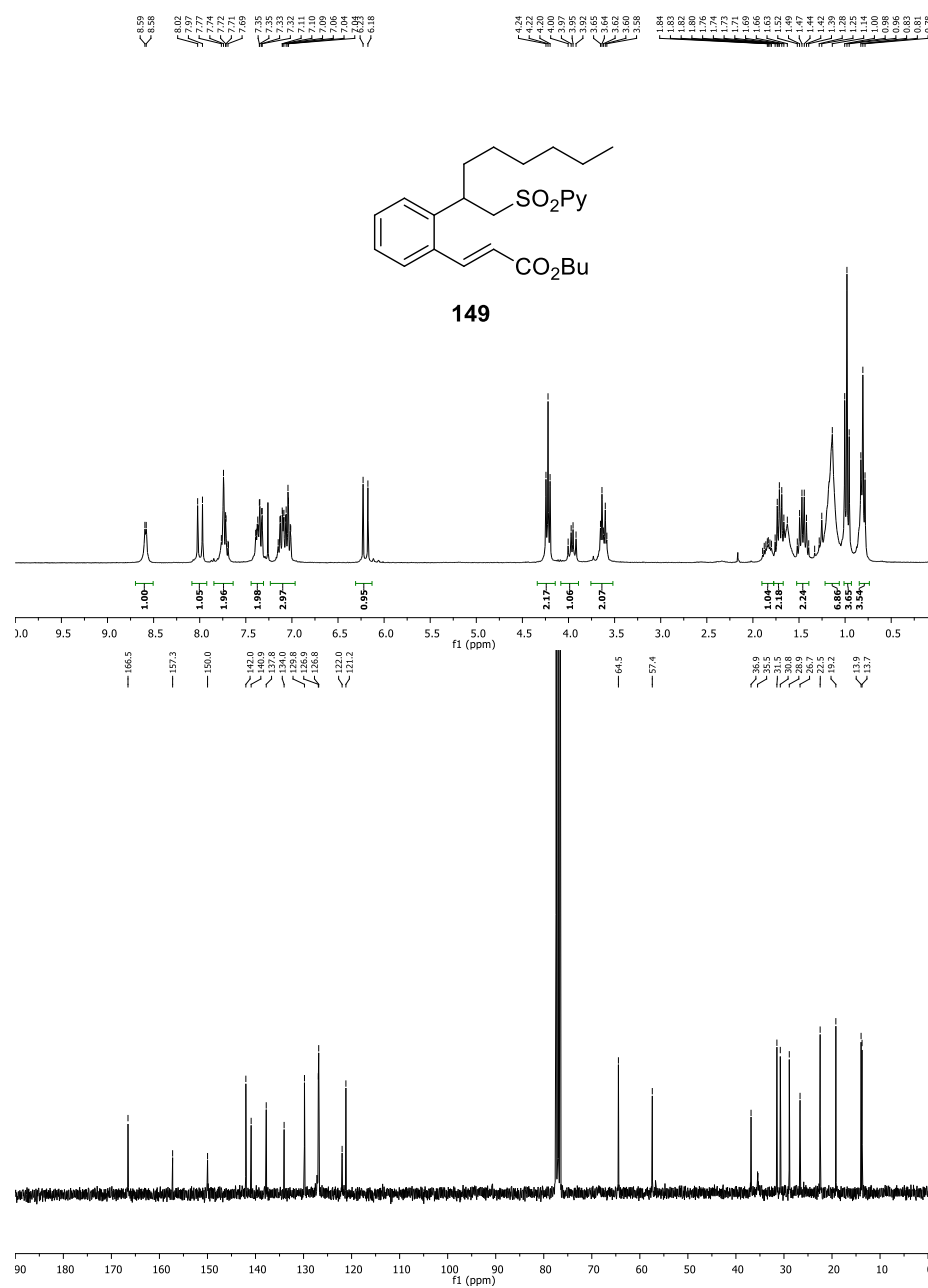
Anexo III

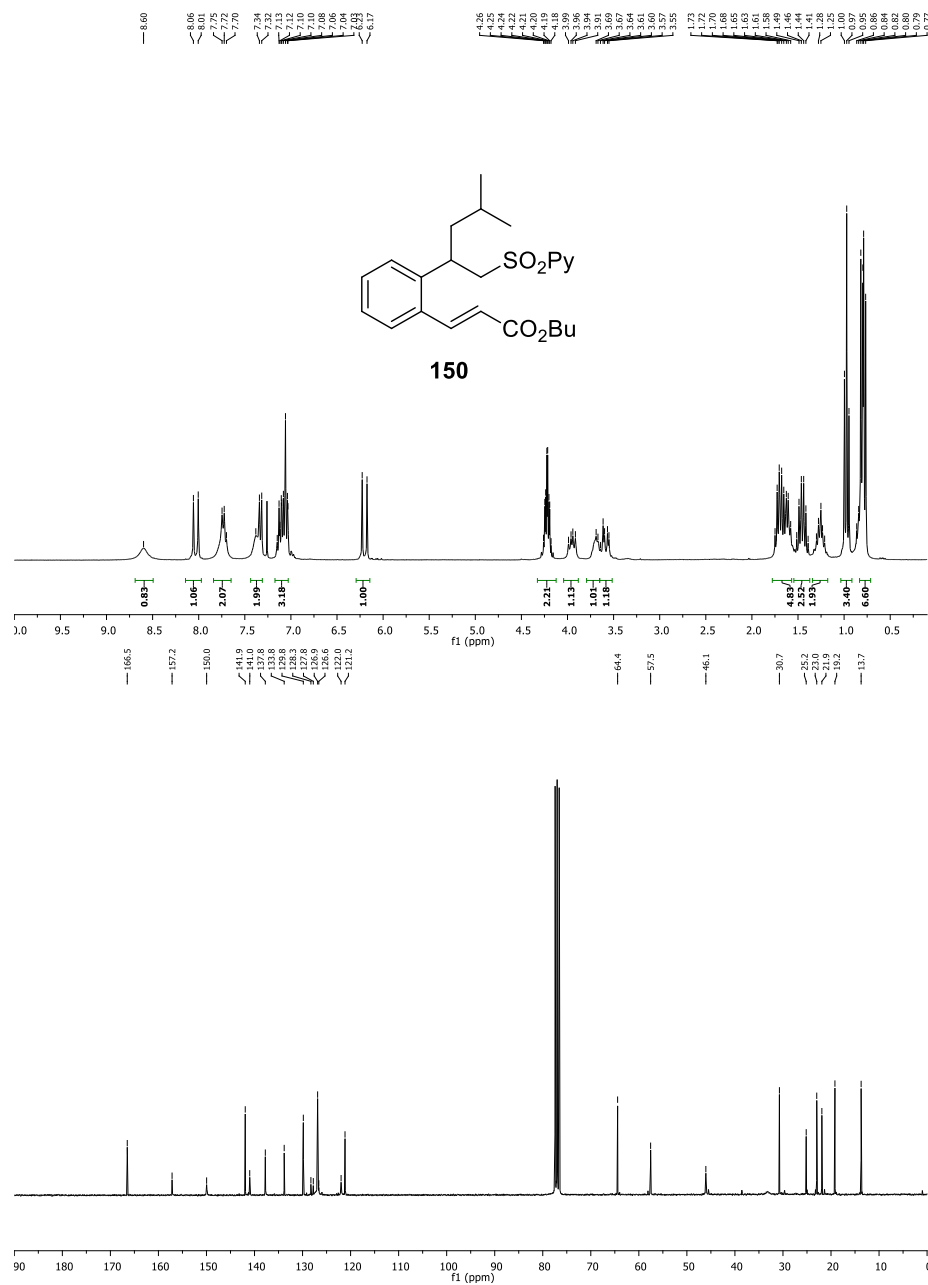


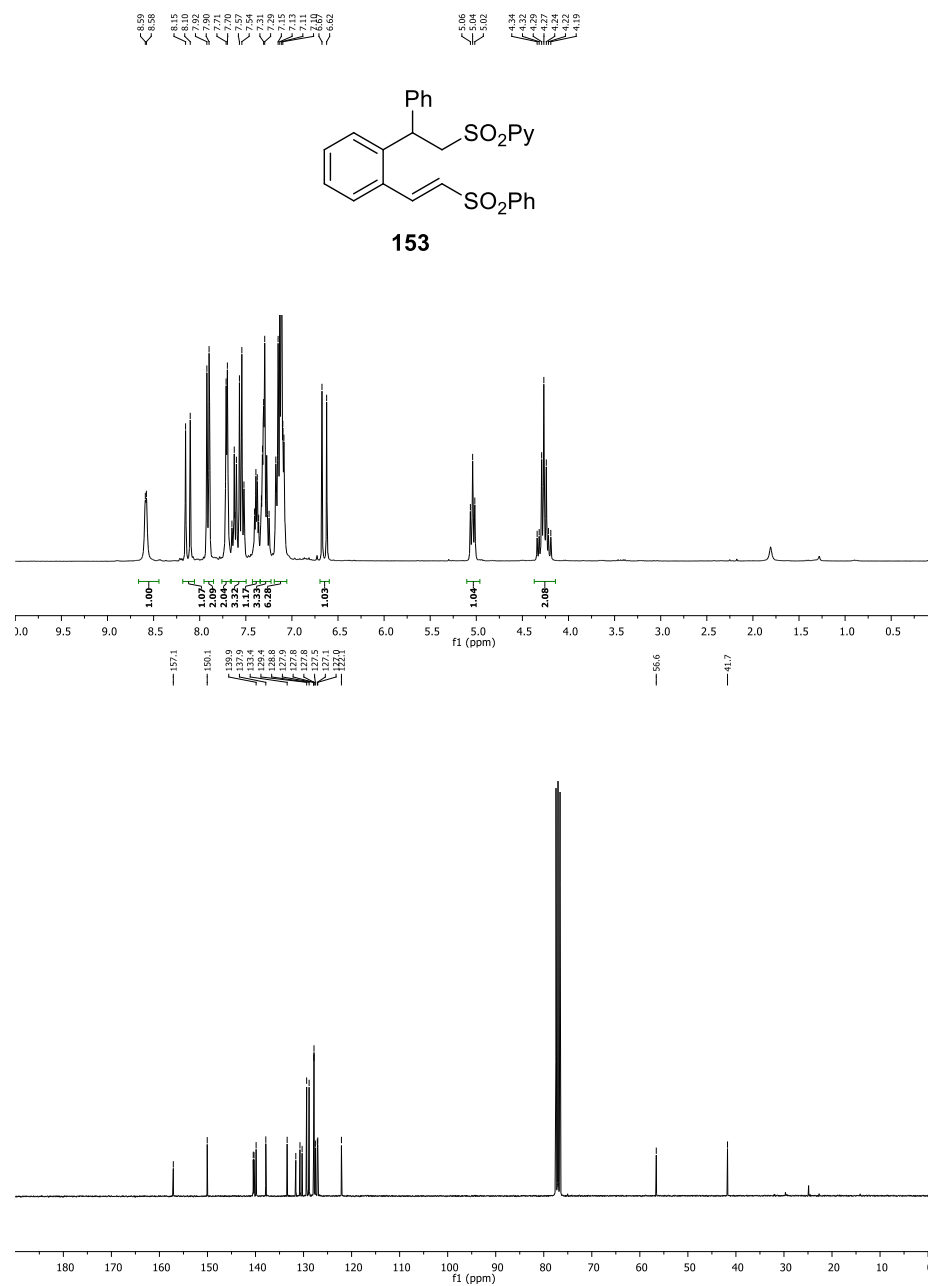


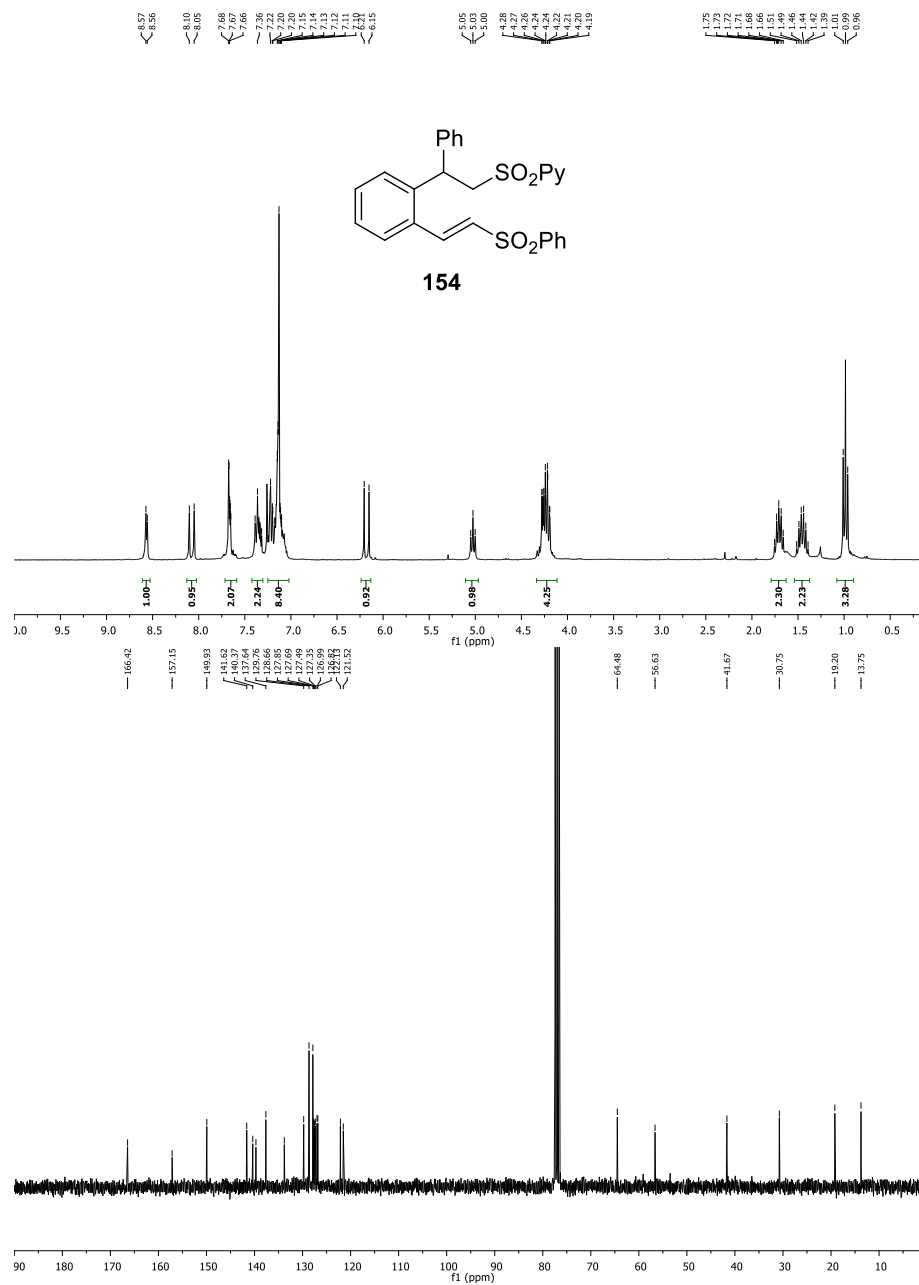


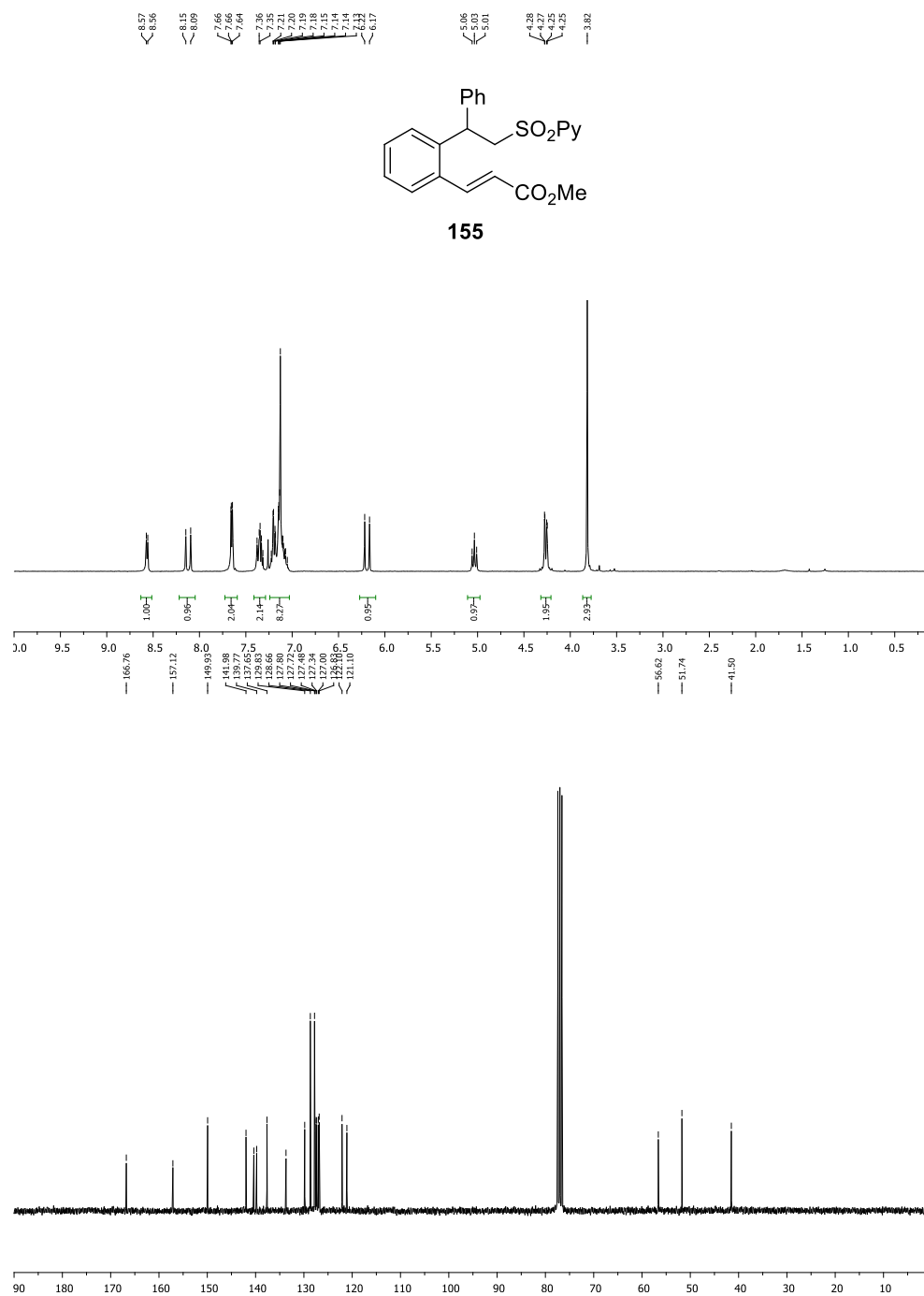


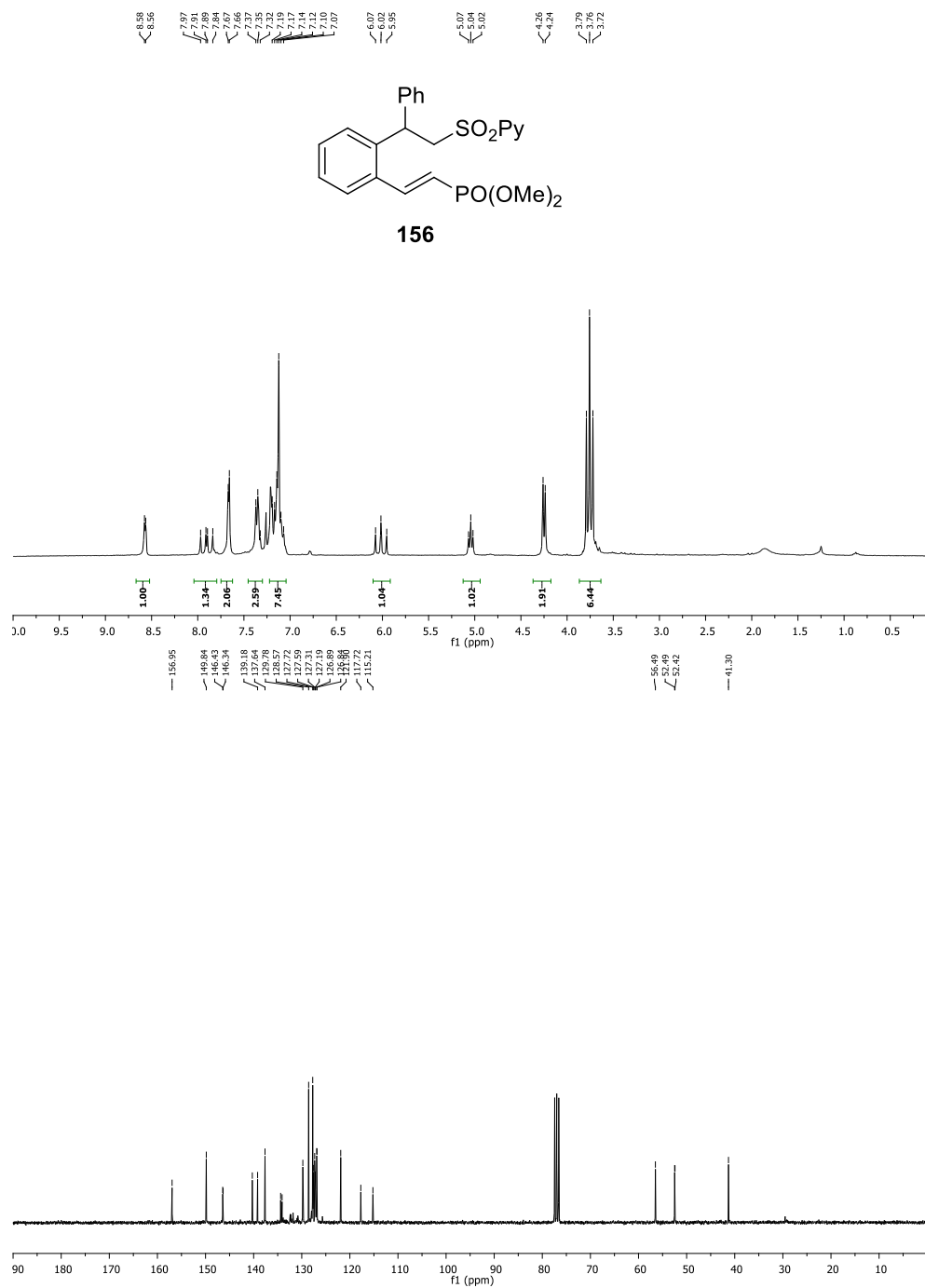


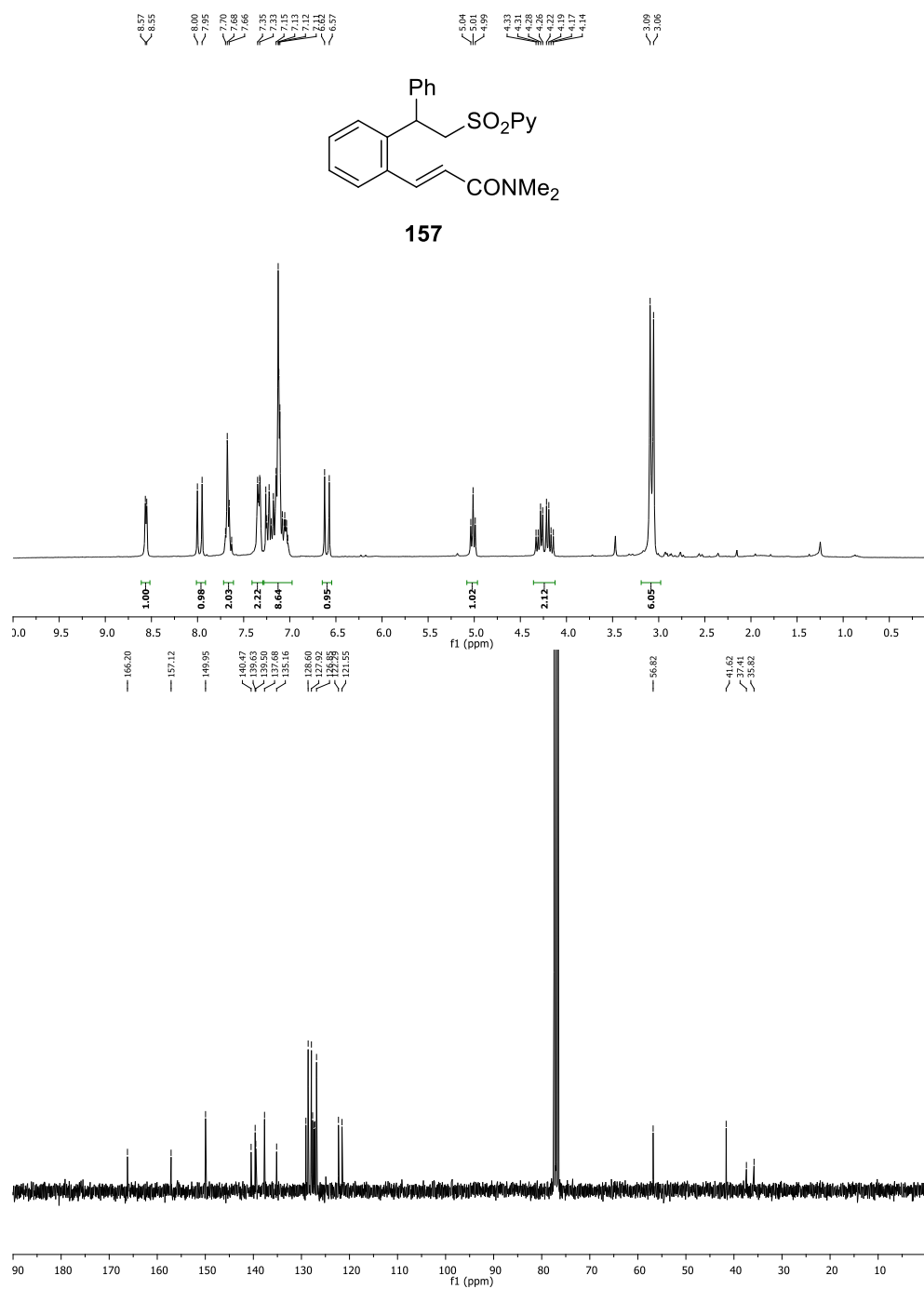


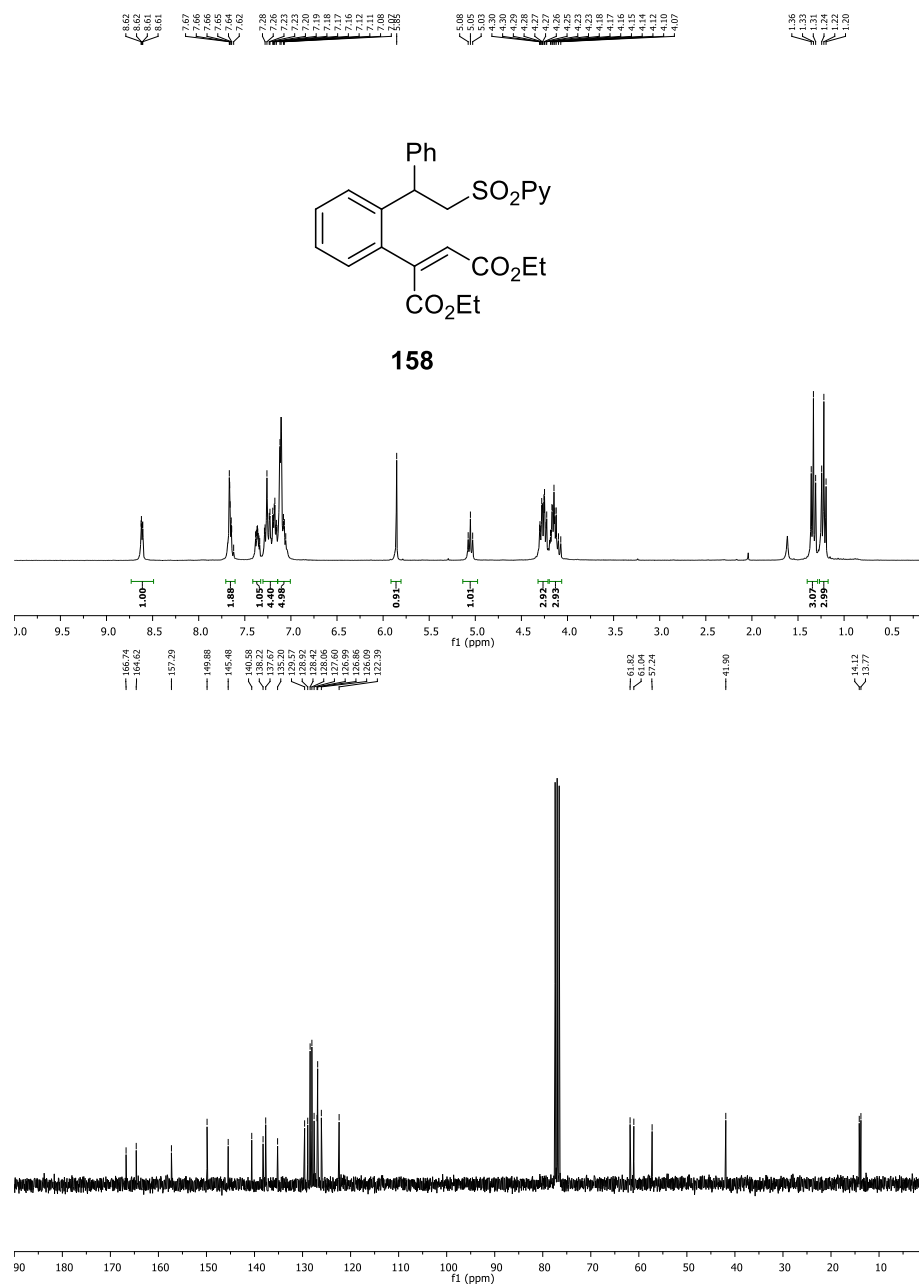




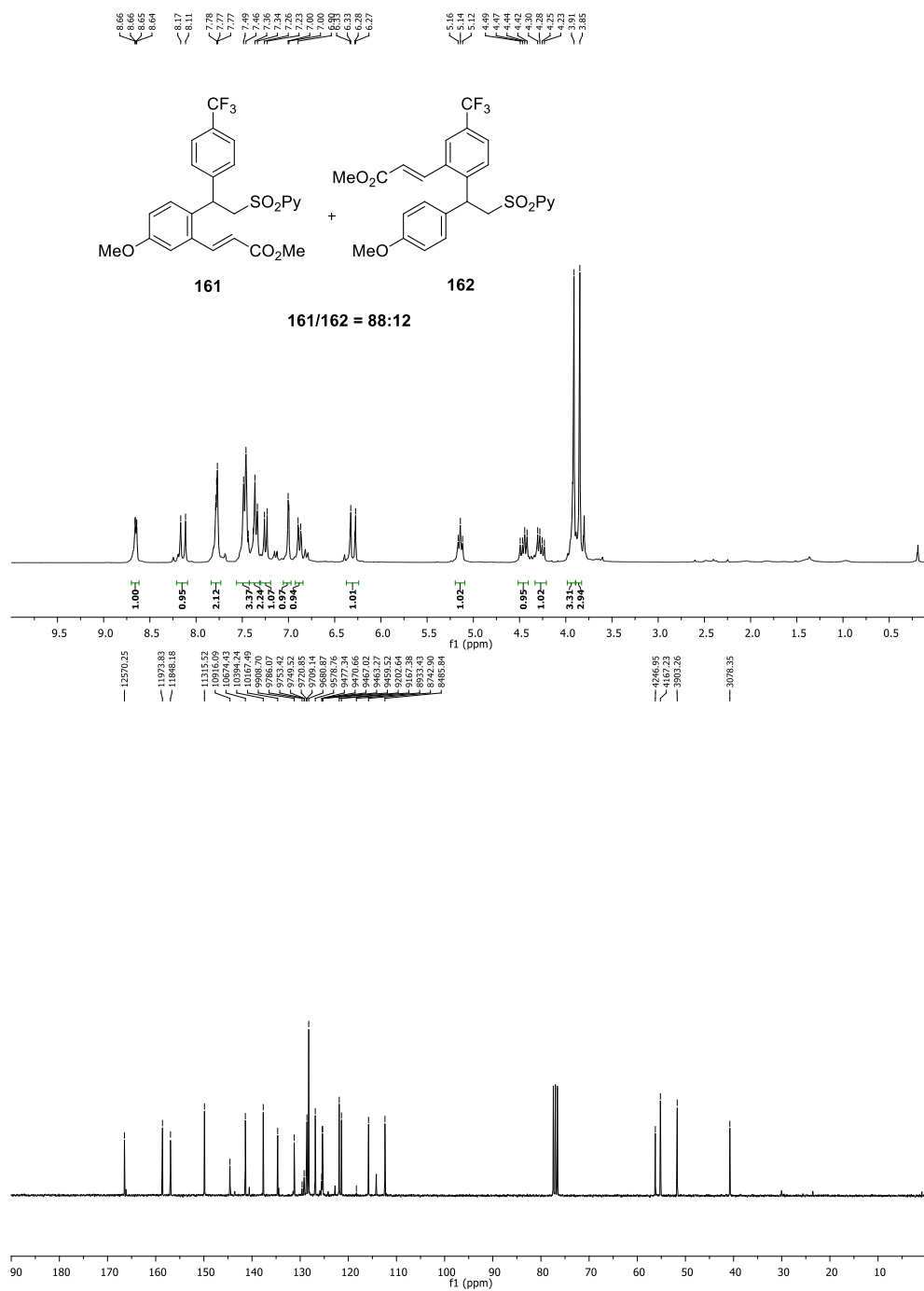


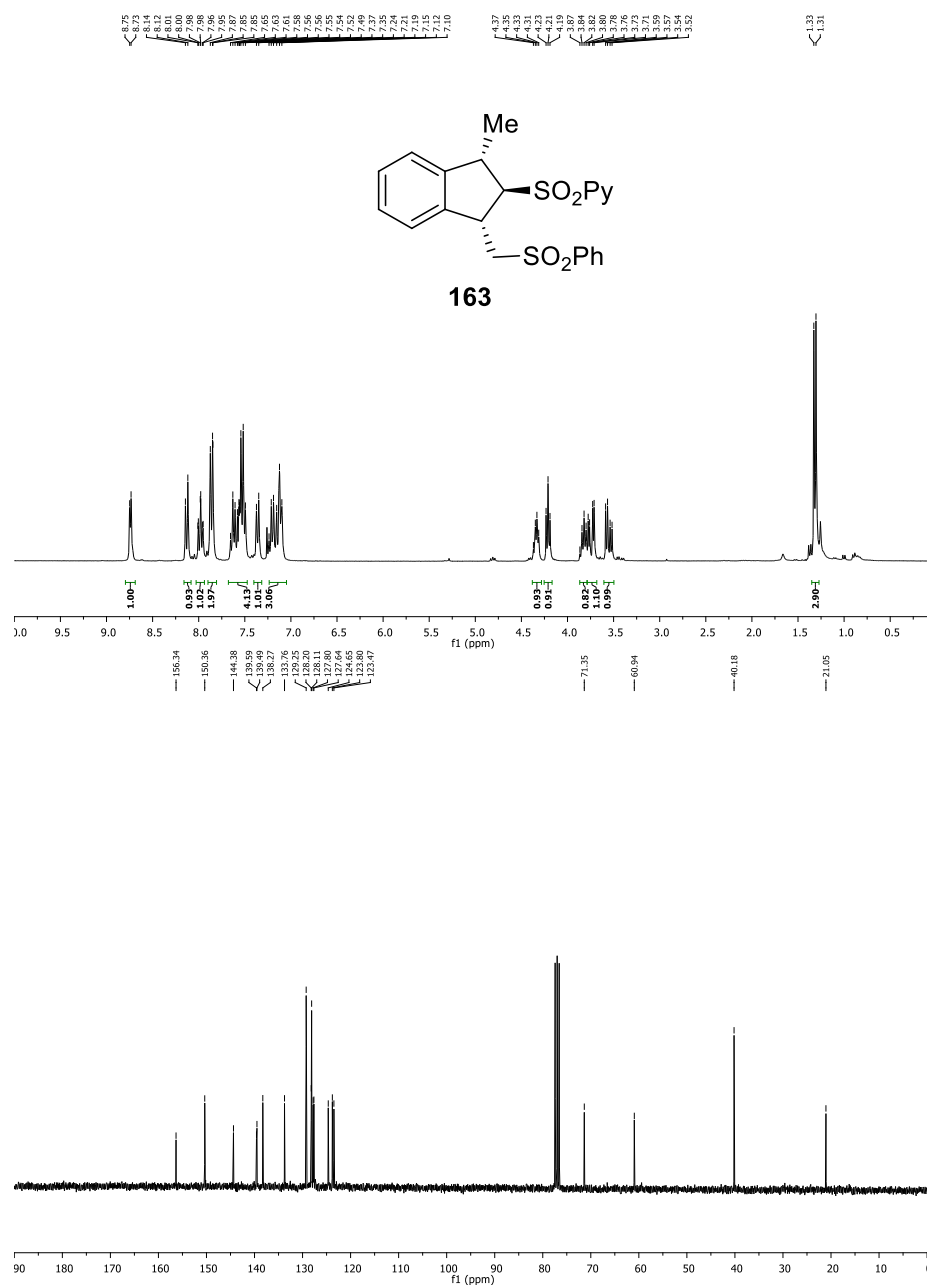


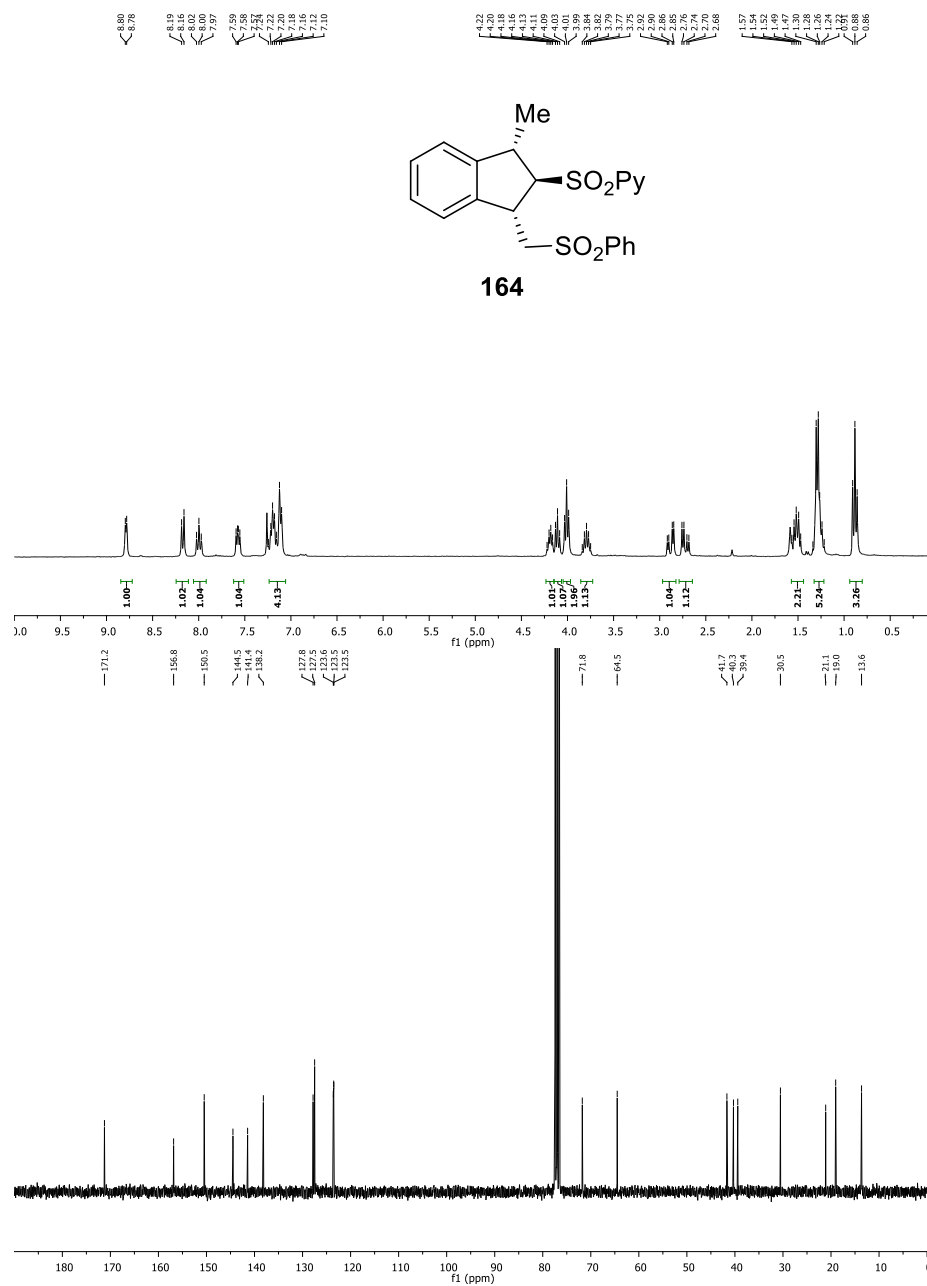


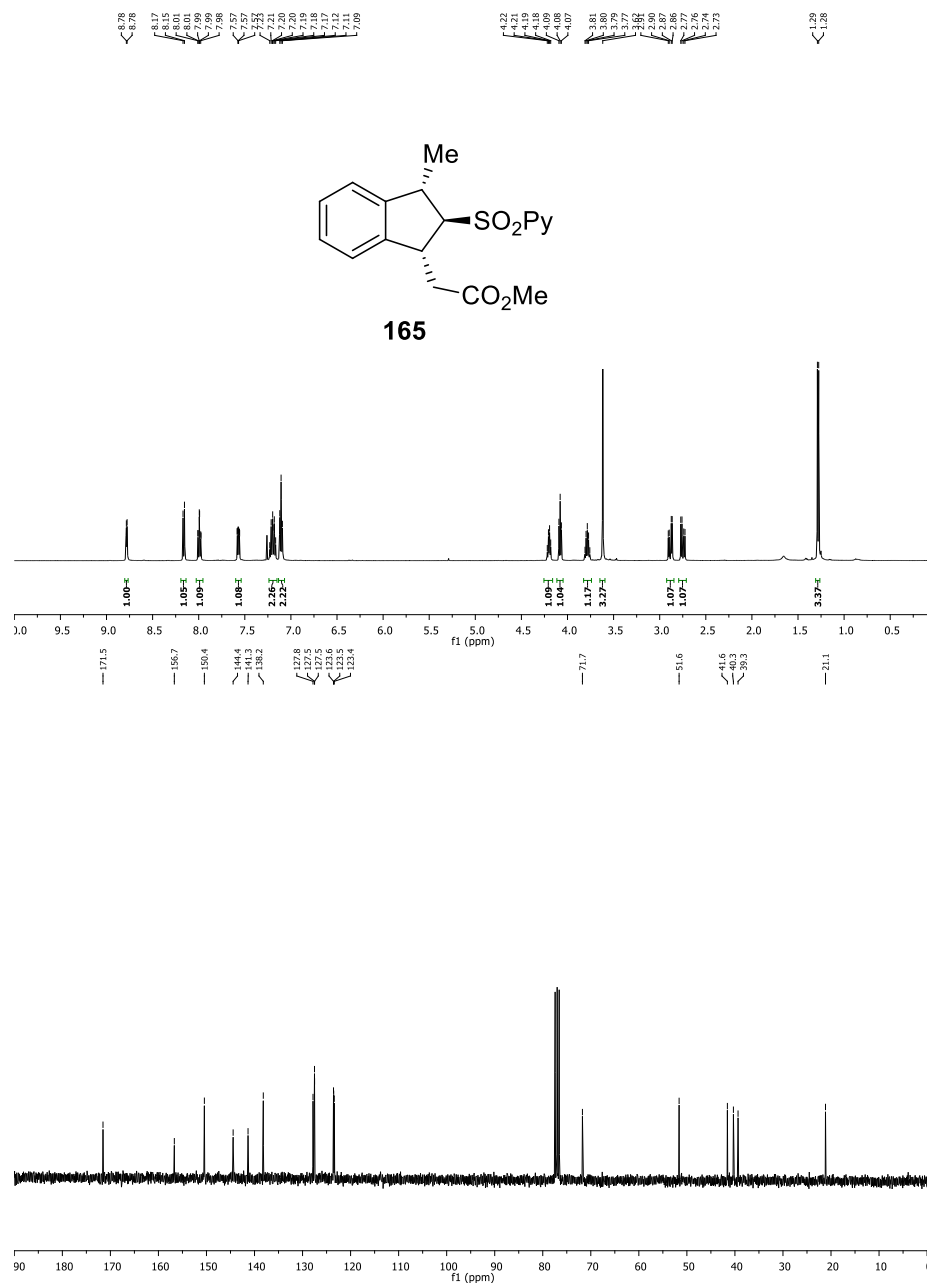


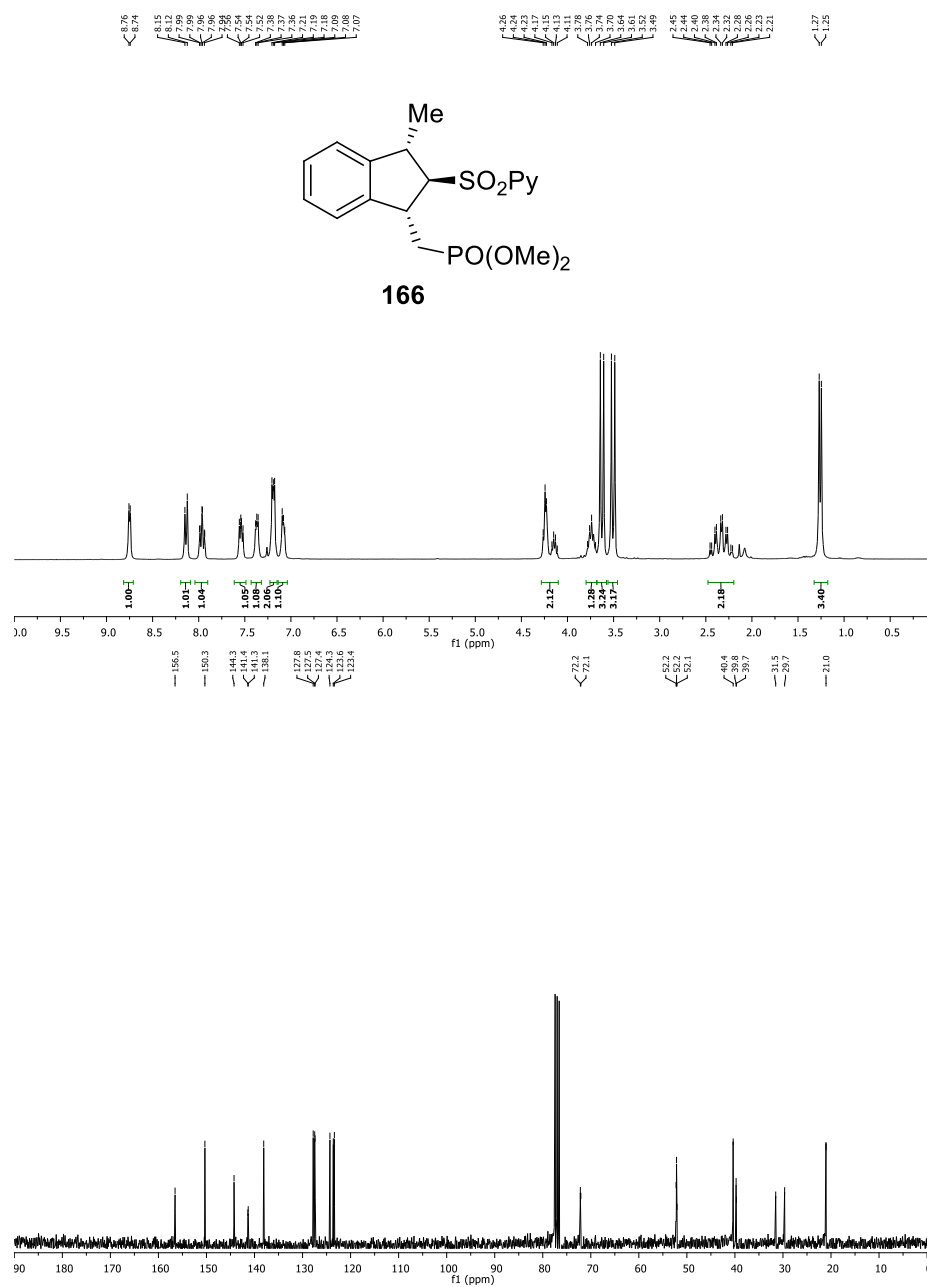
Anexo III

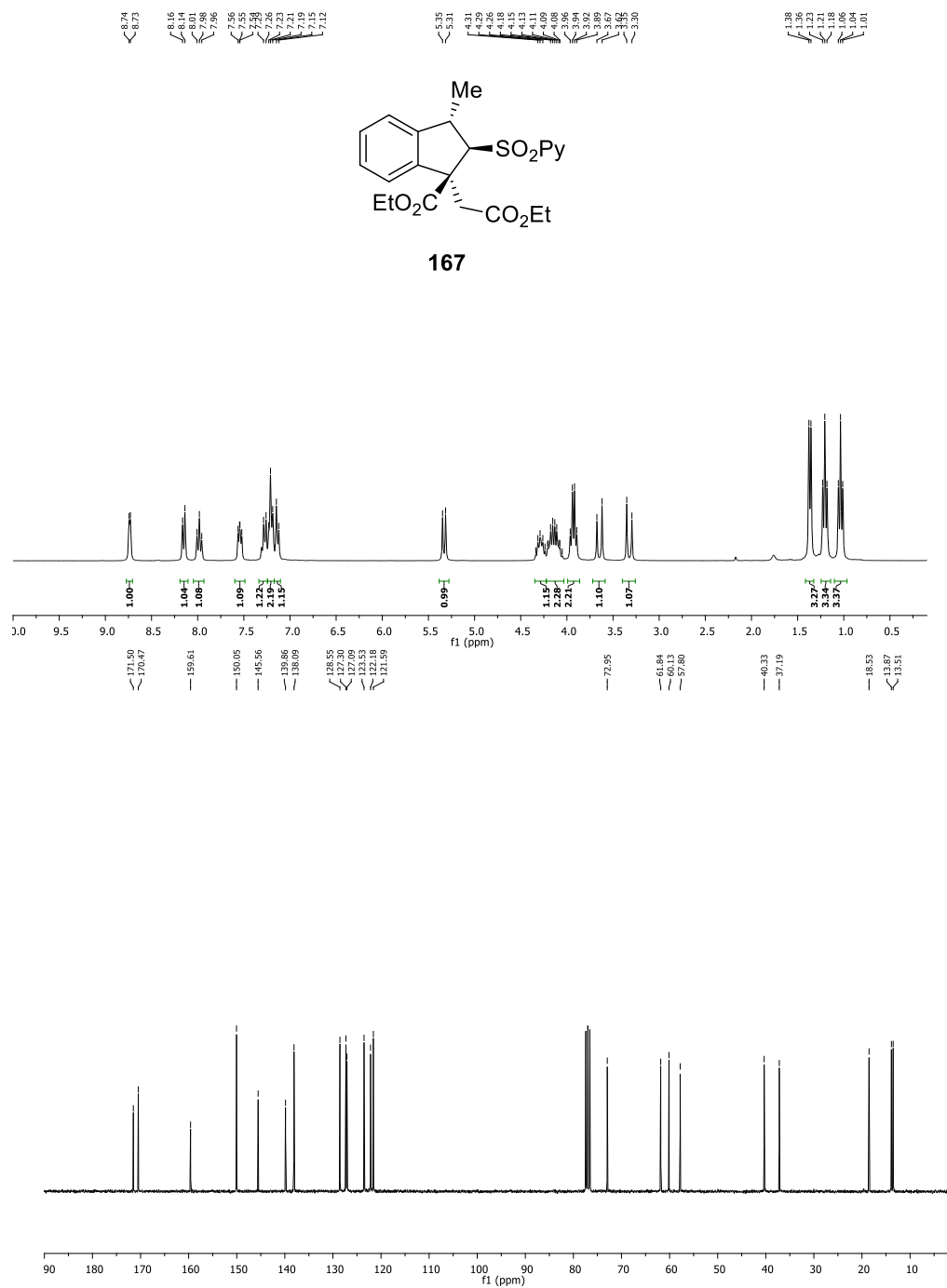


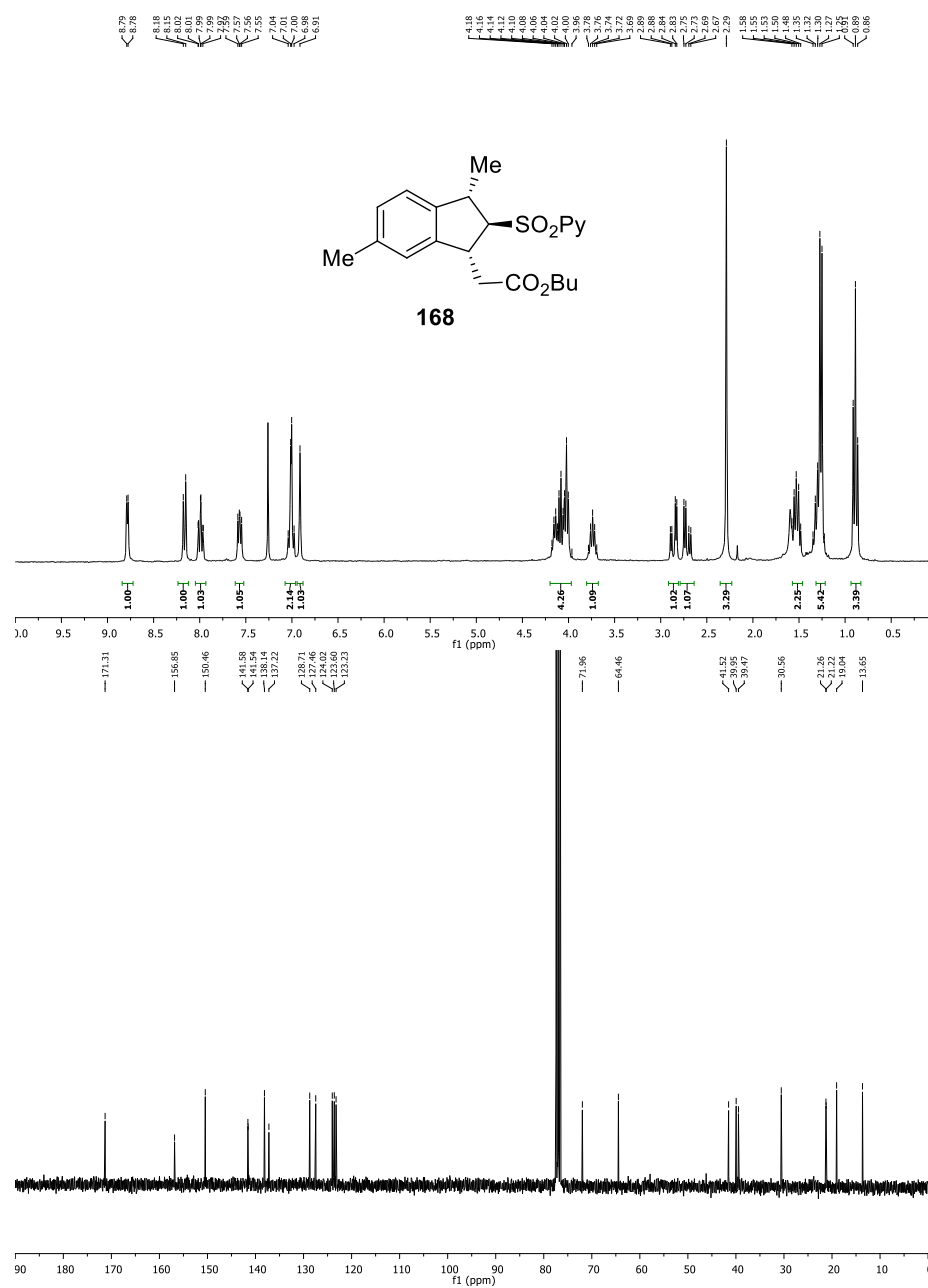


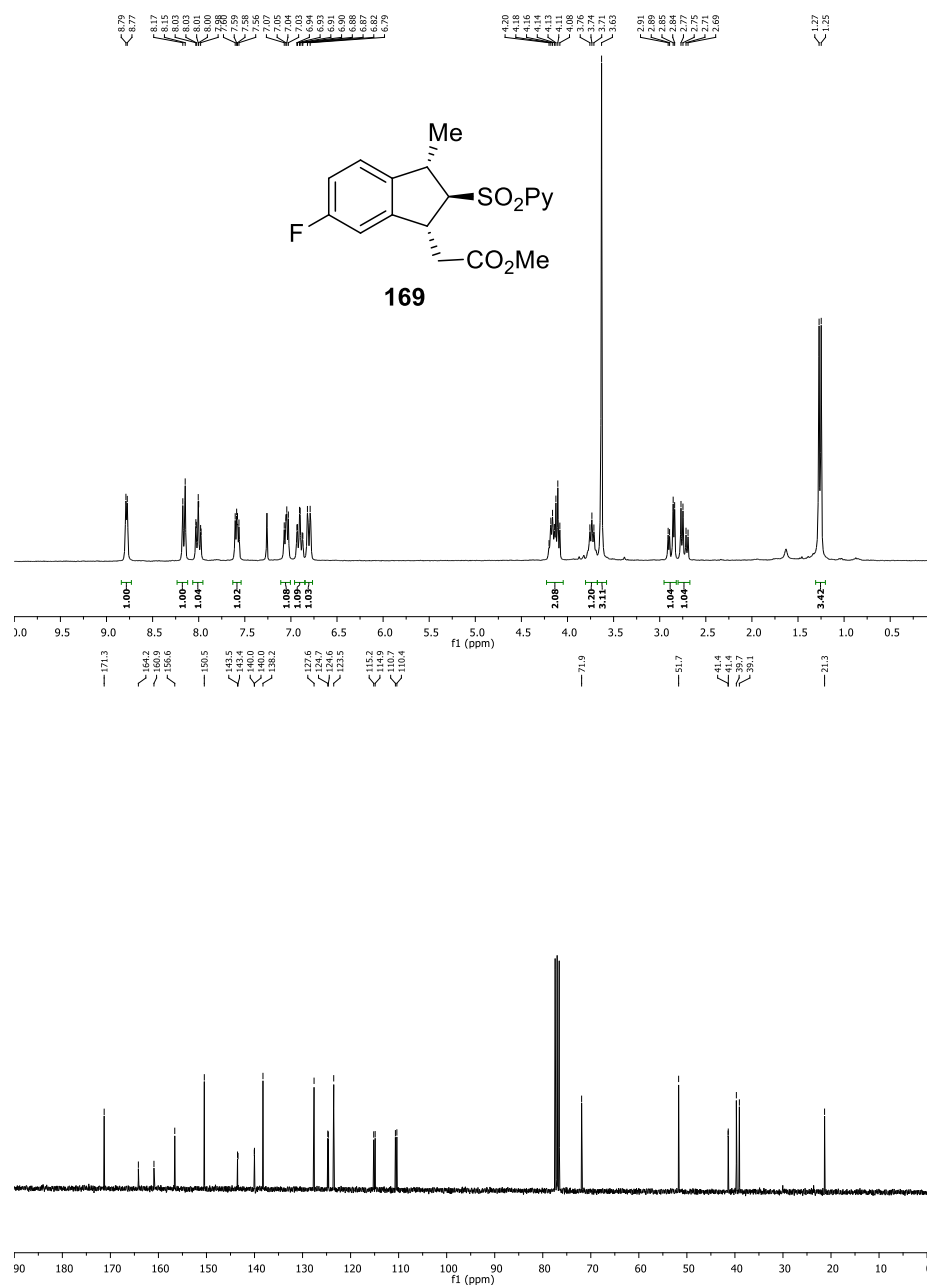


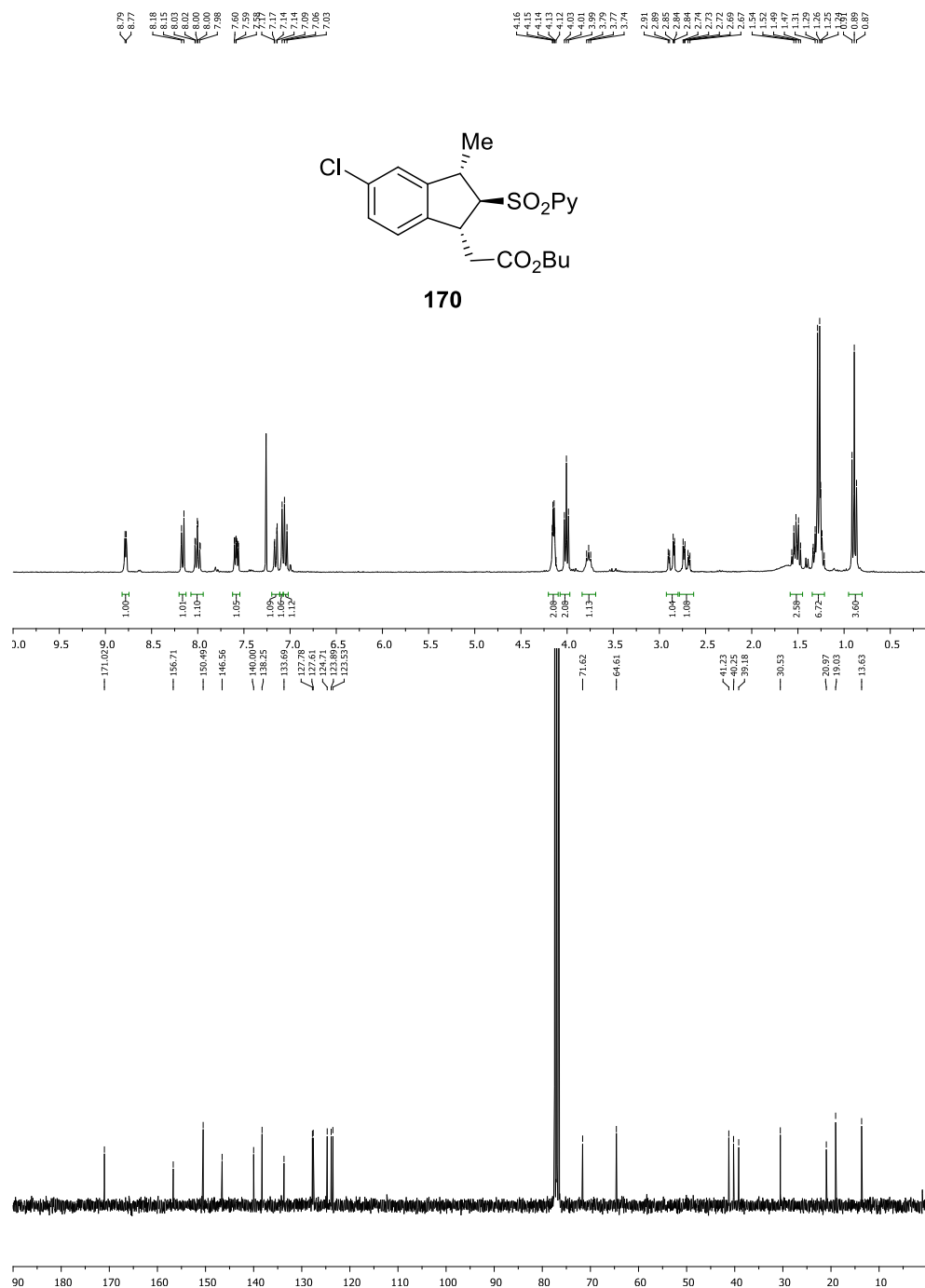


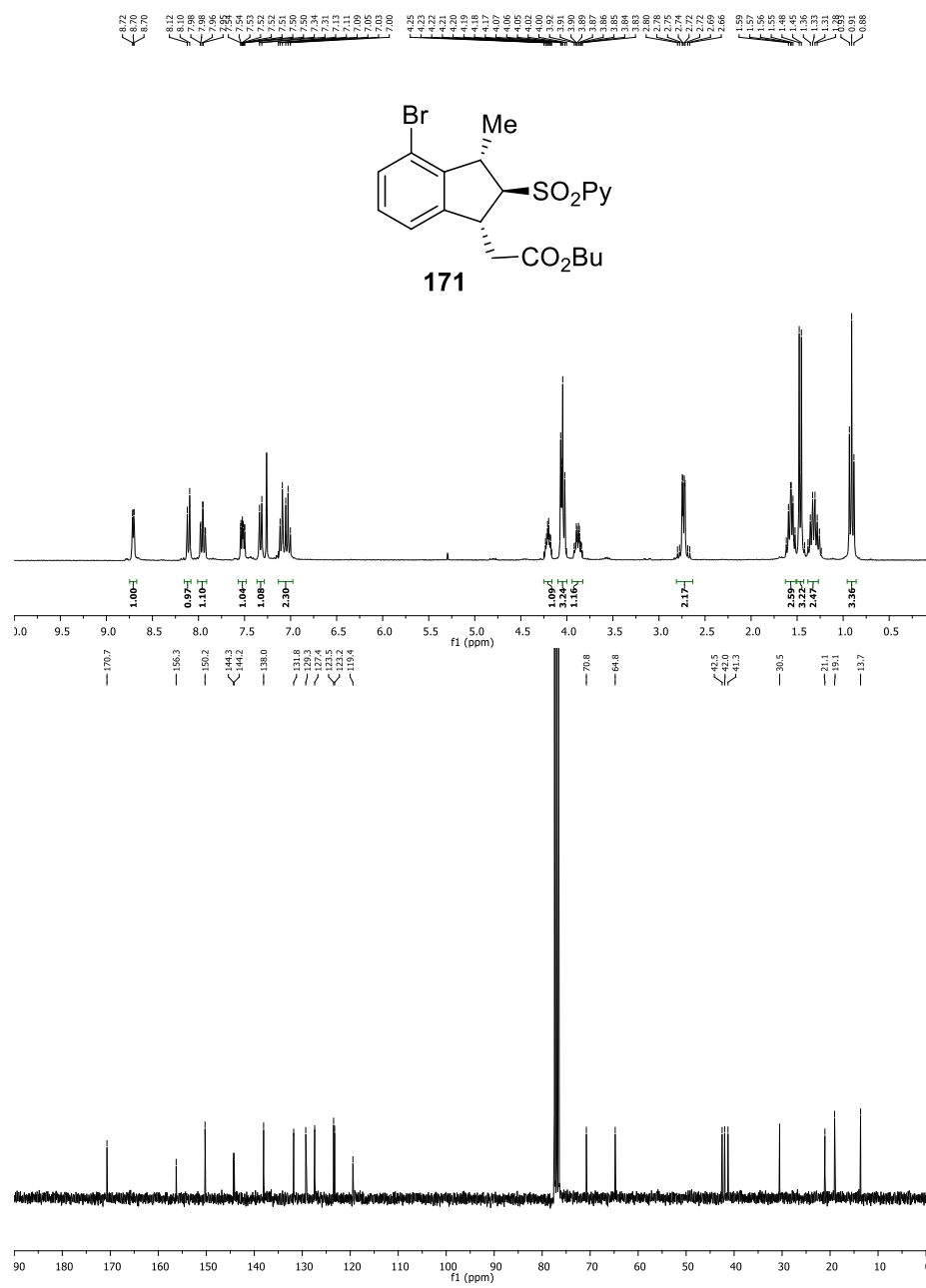


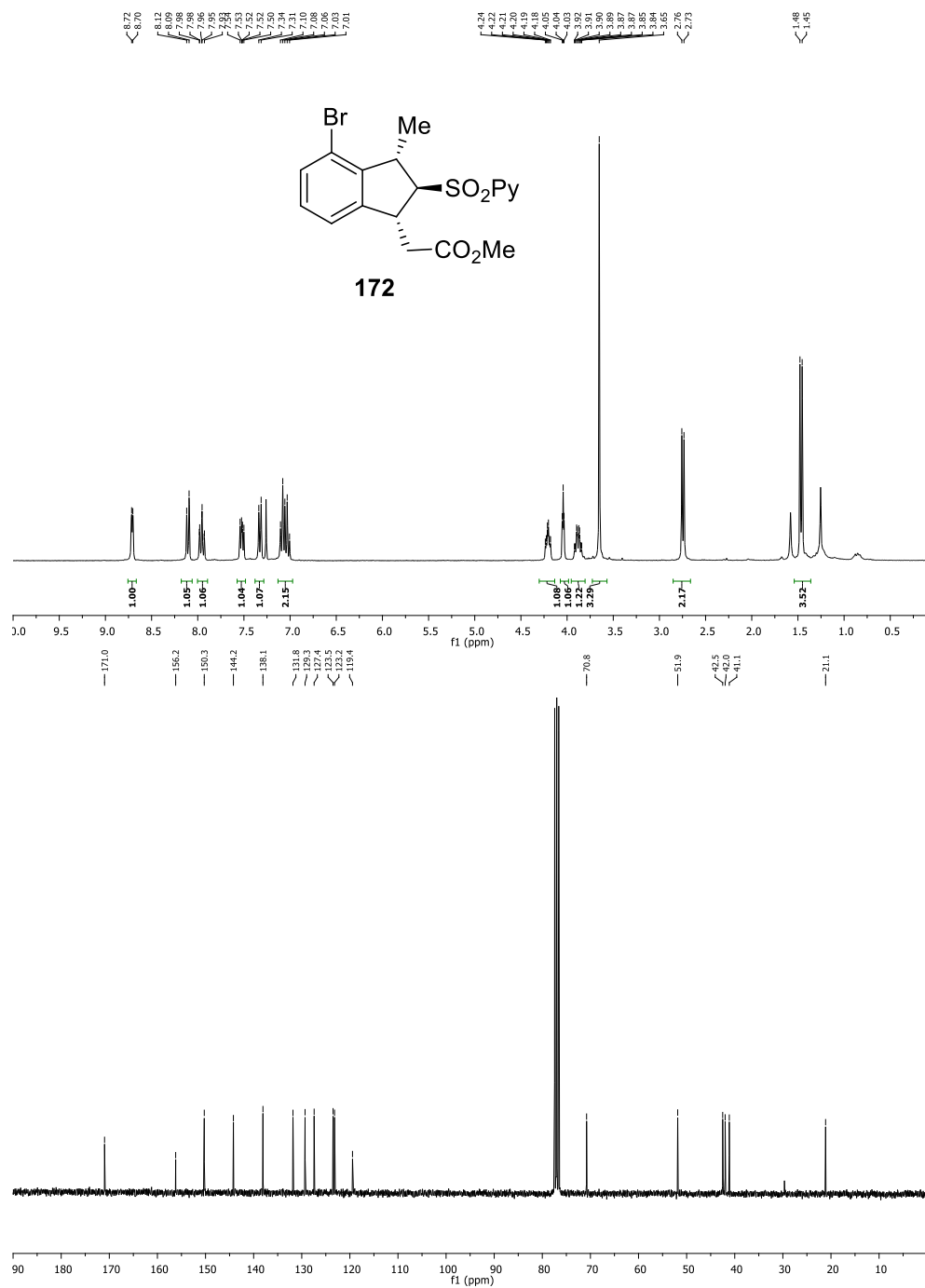


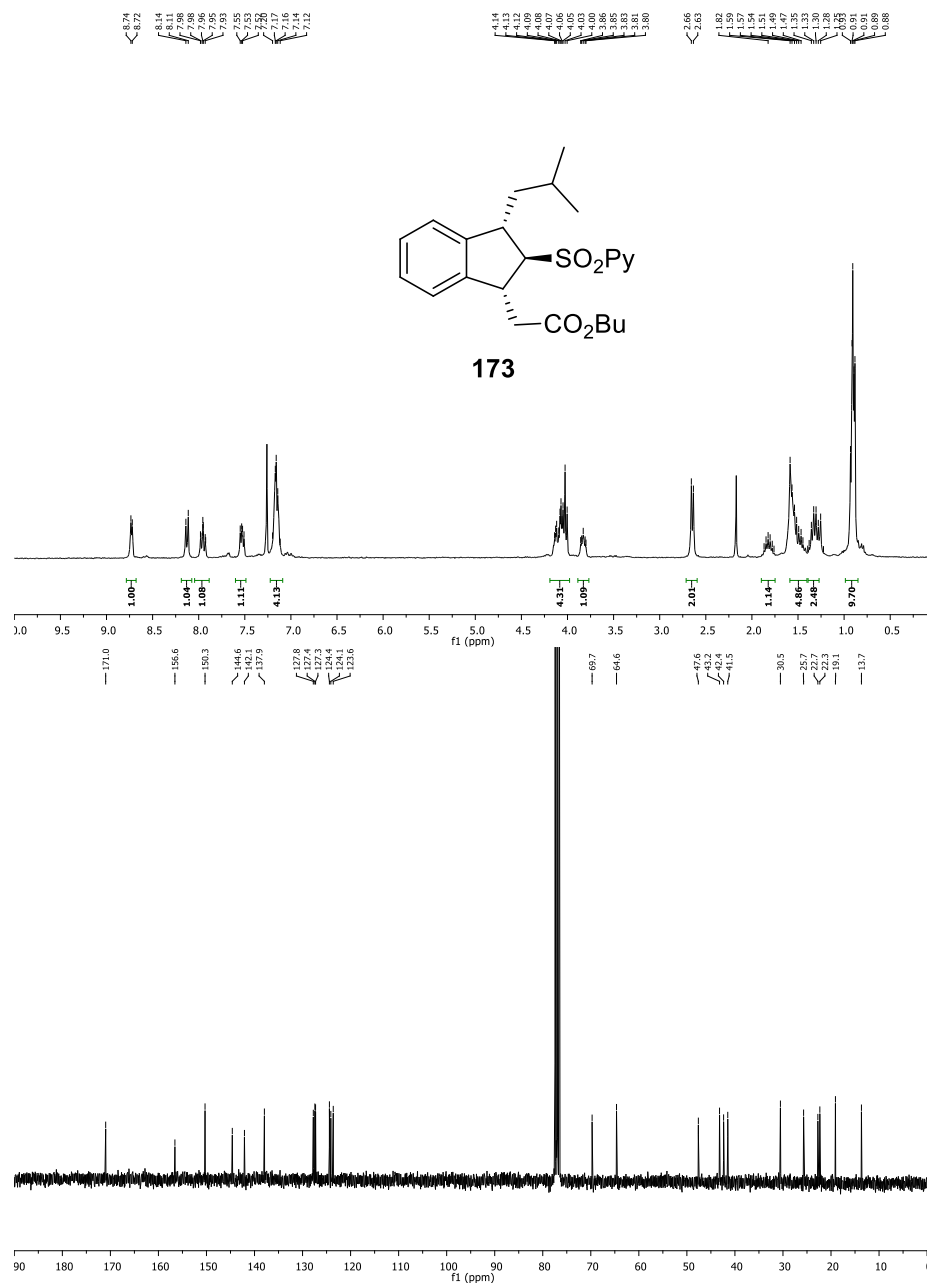




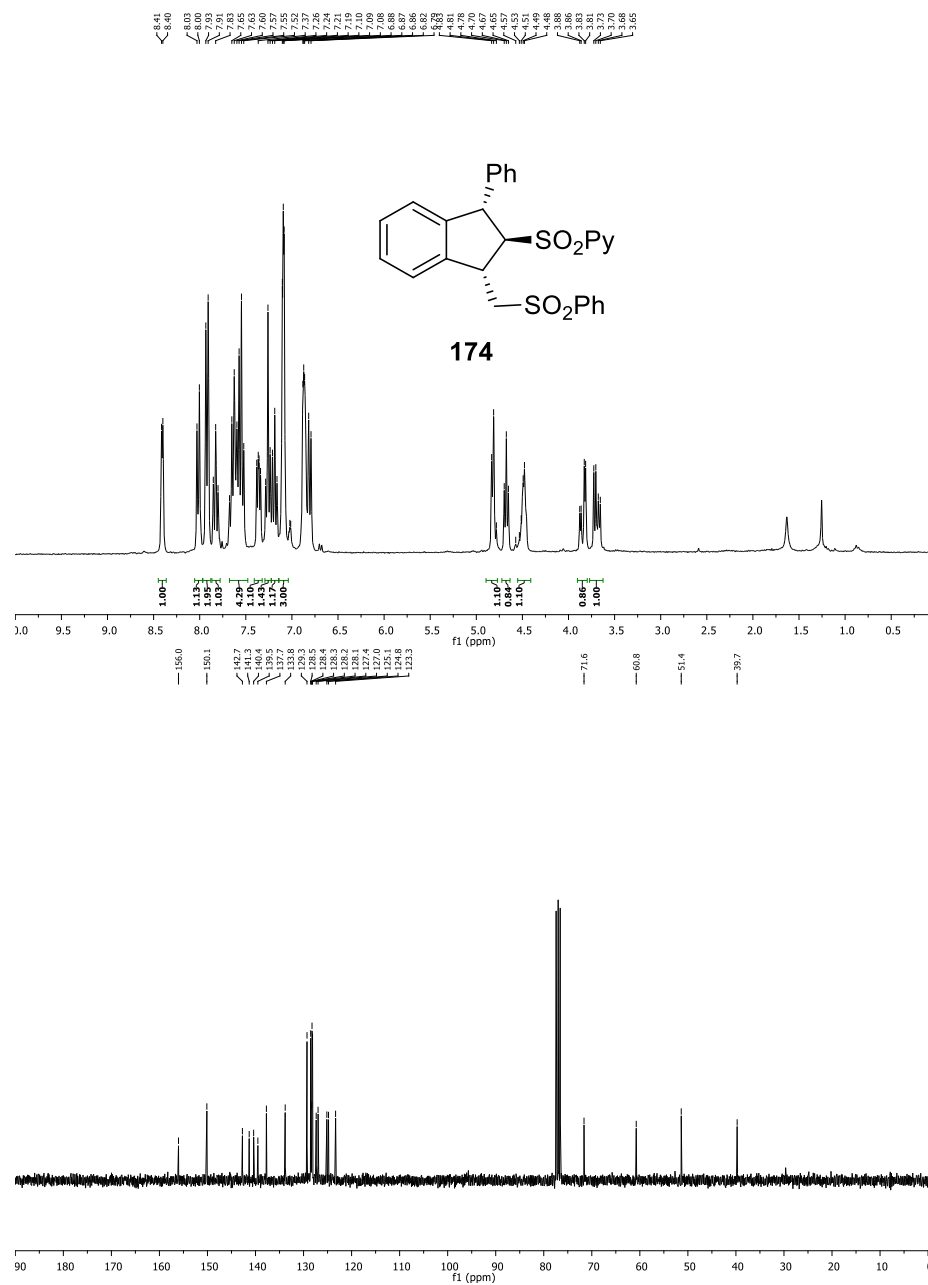


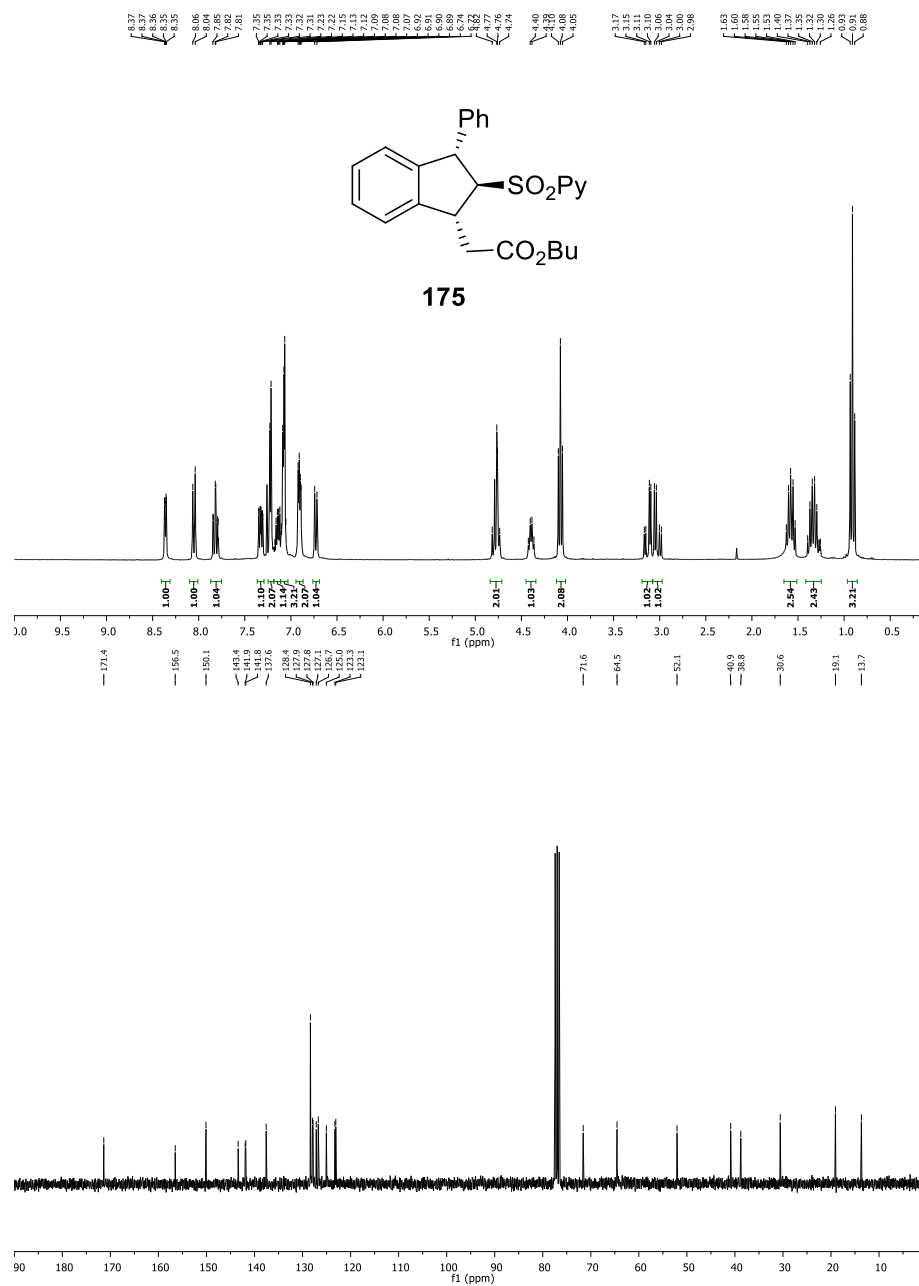


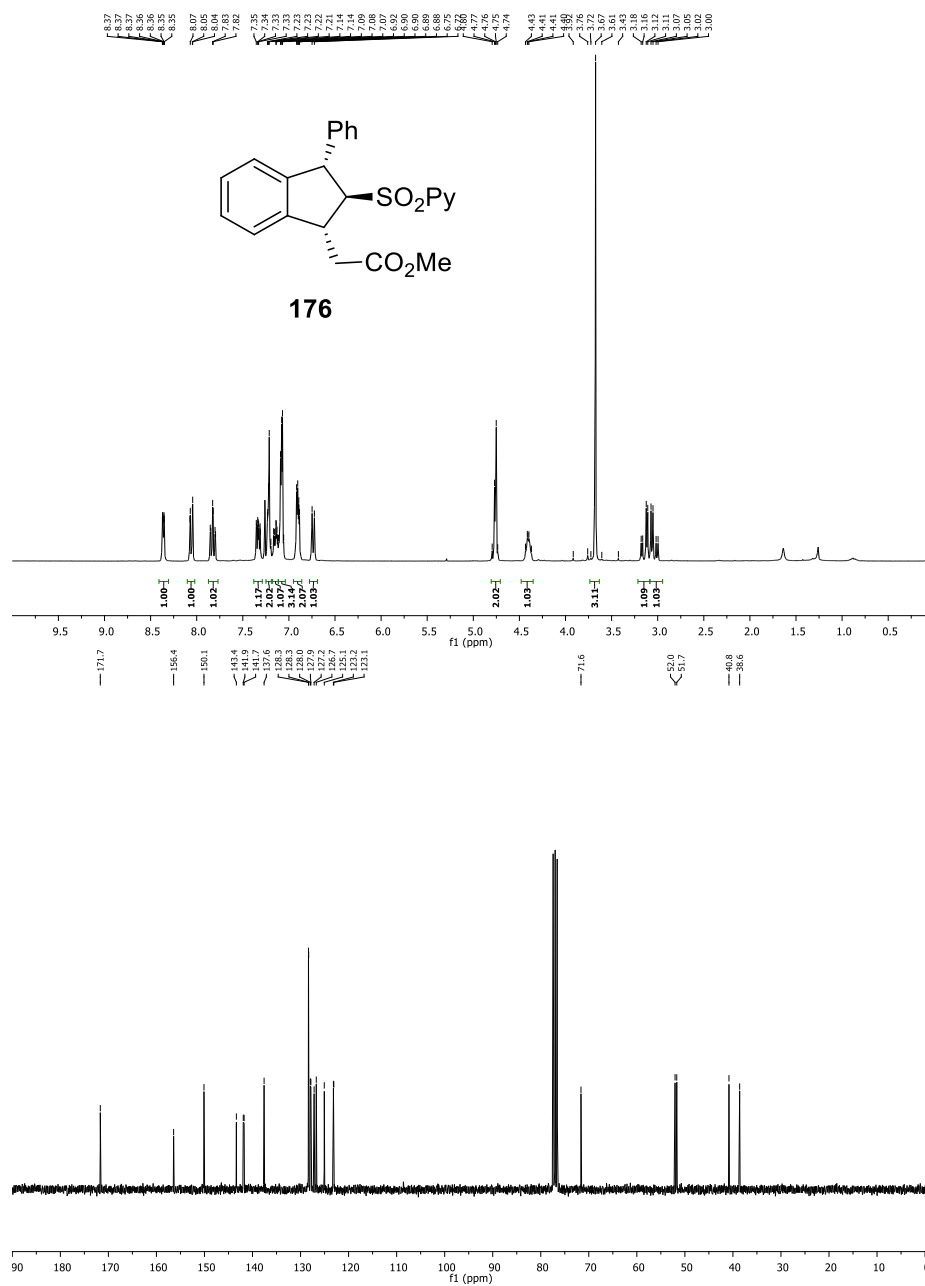


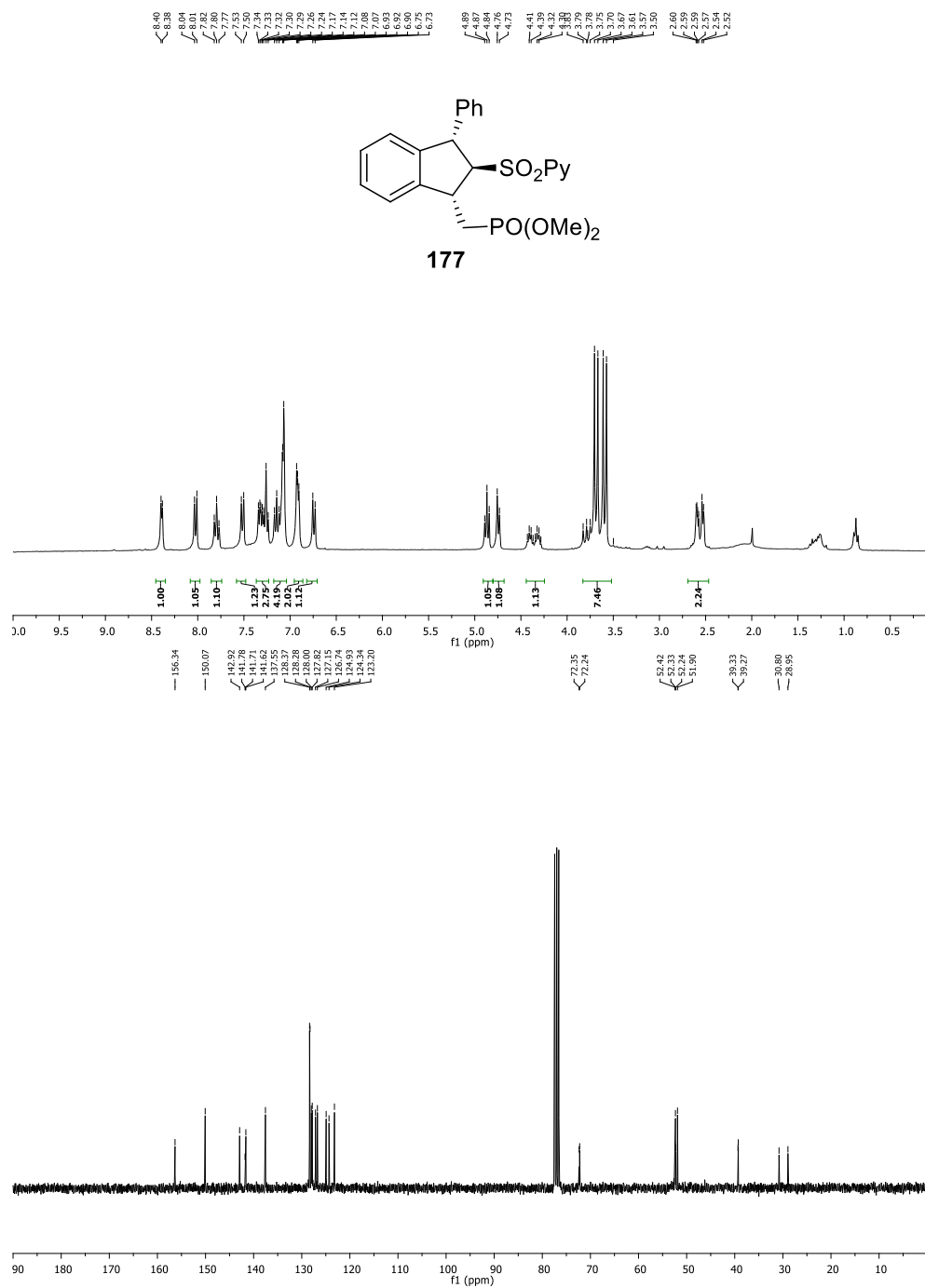


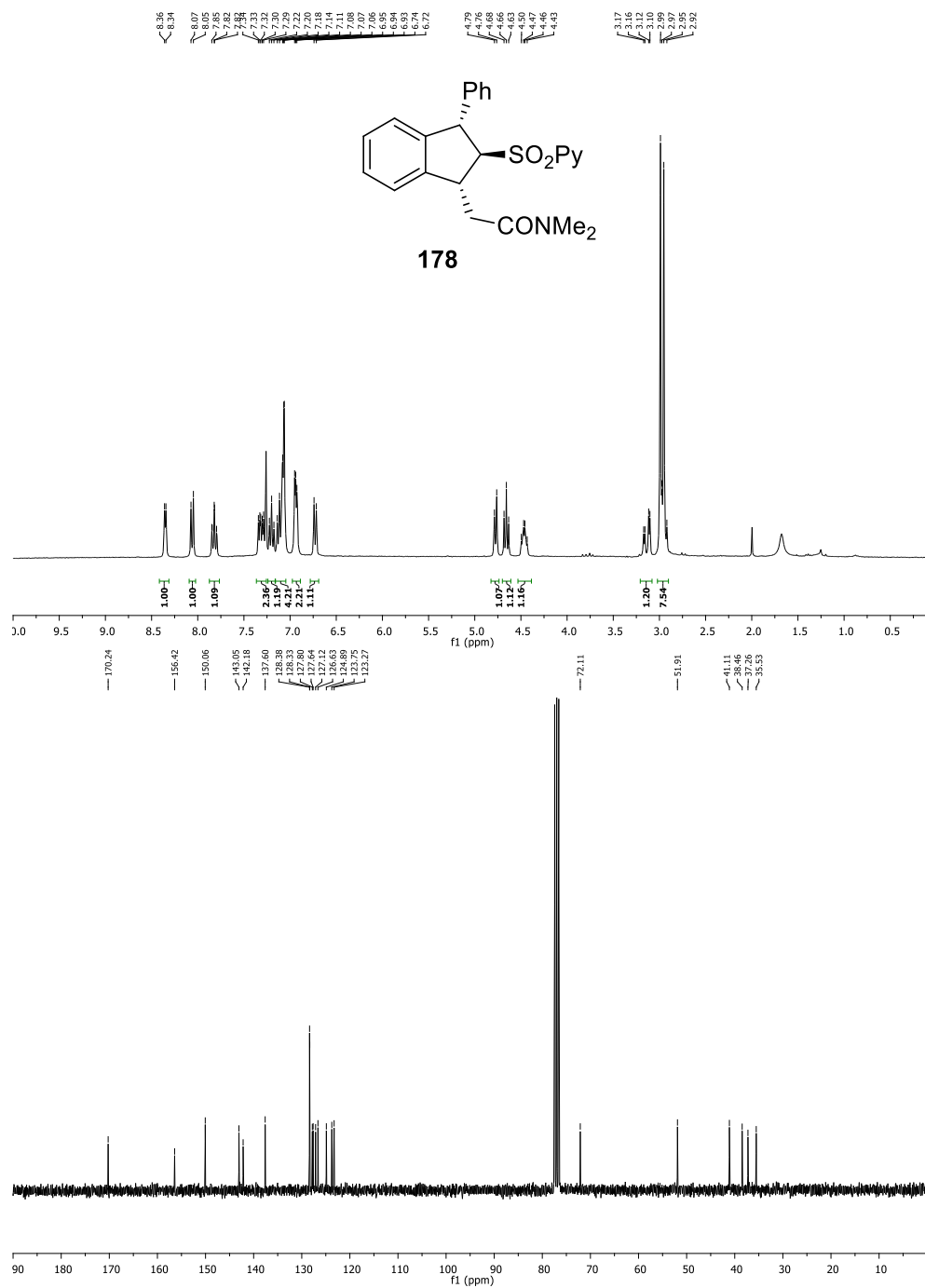
Anexo III

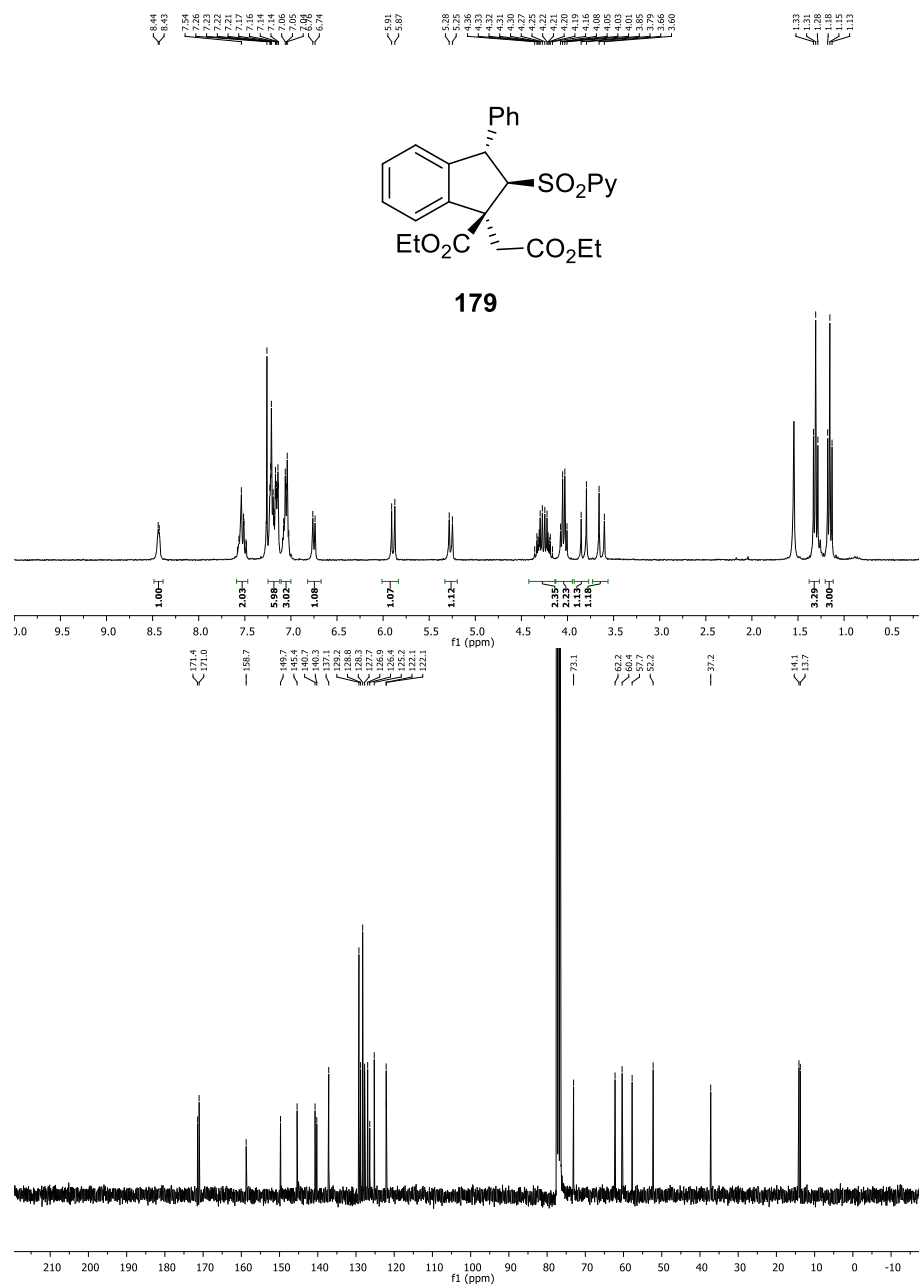


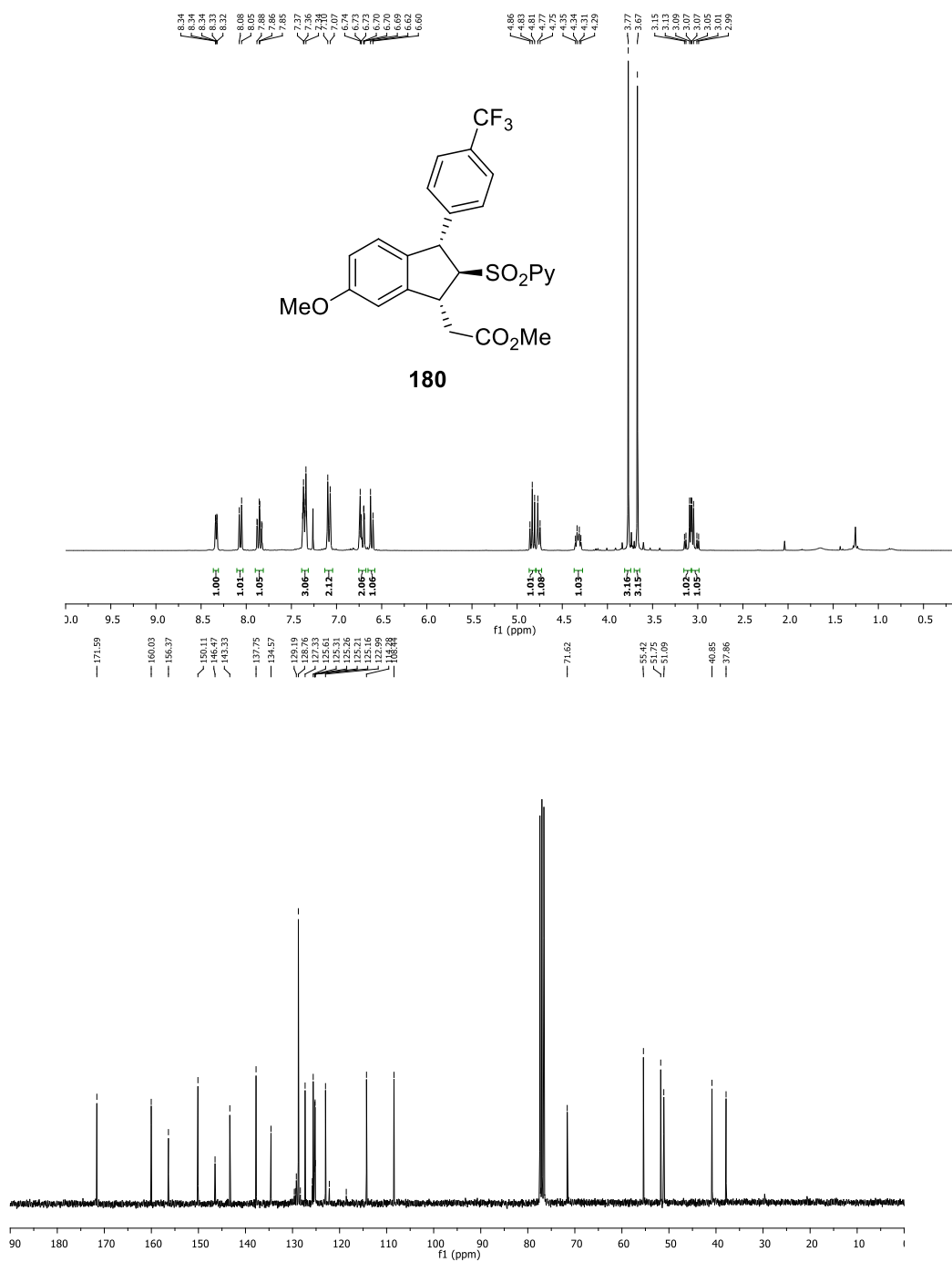


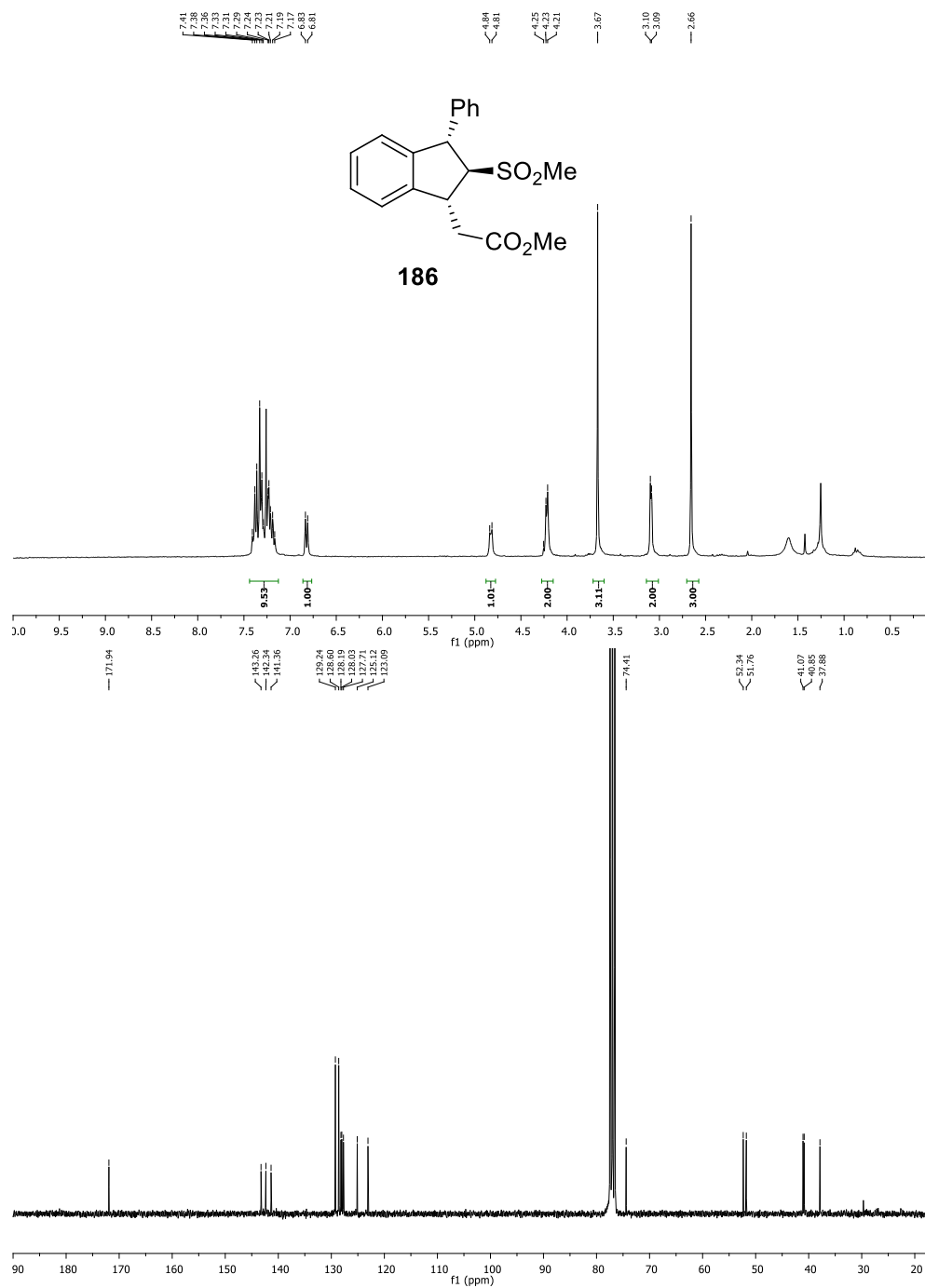


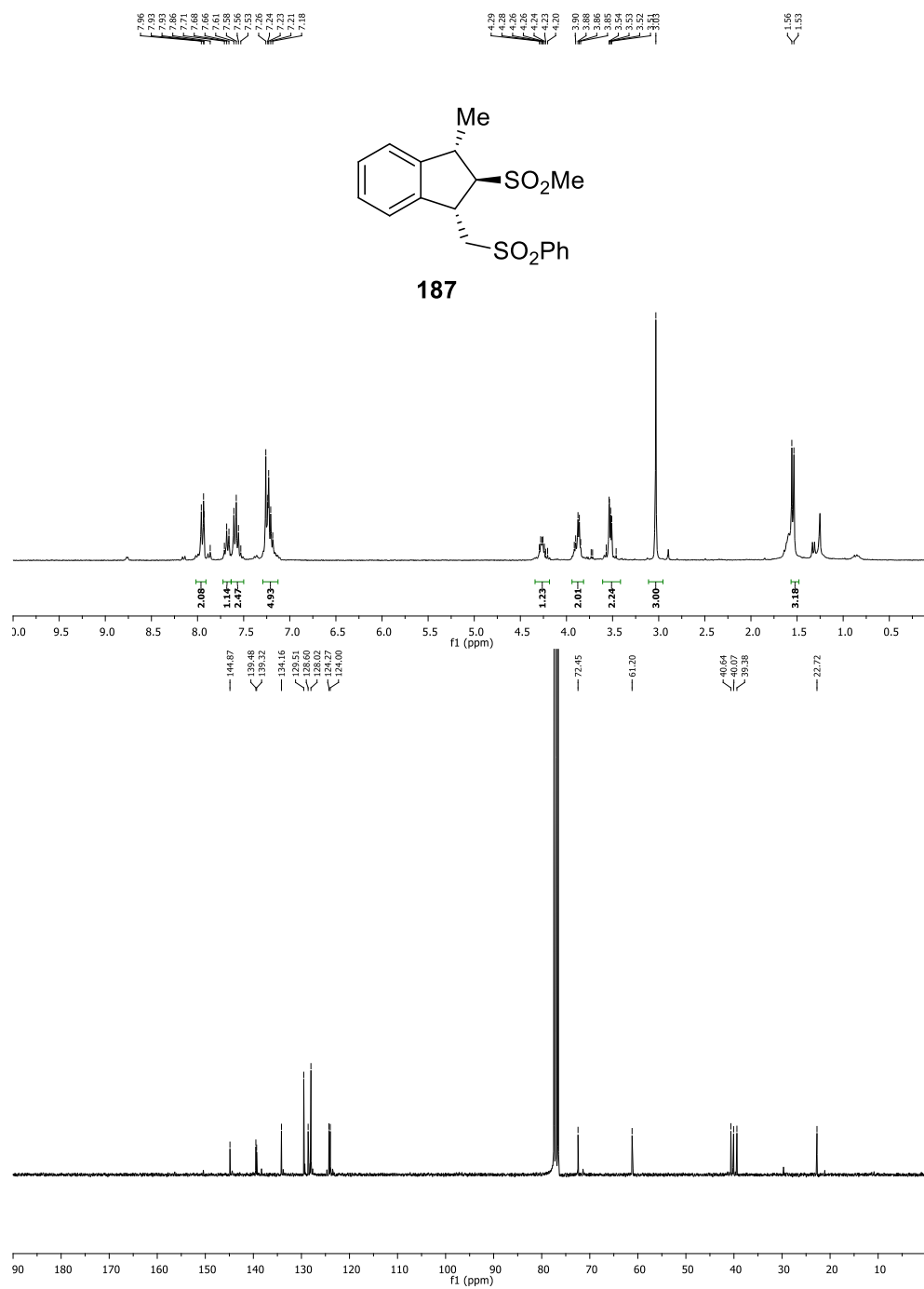


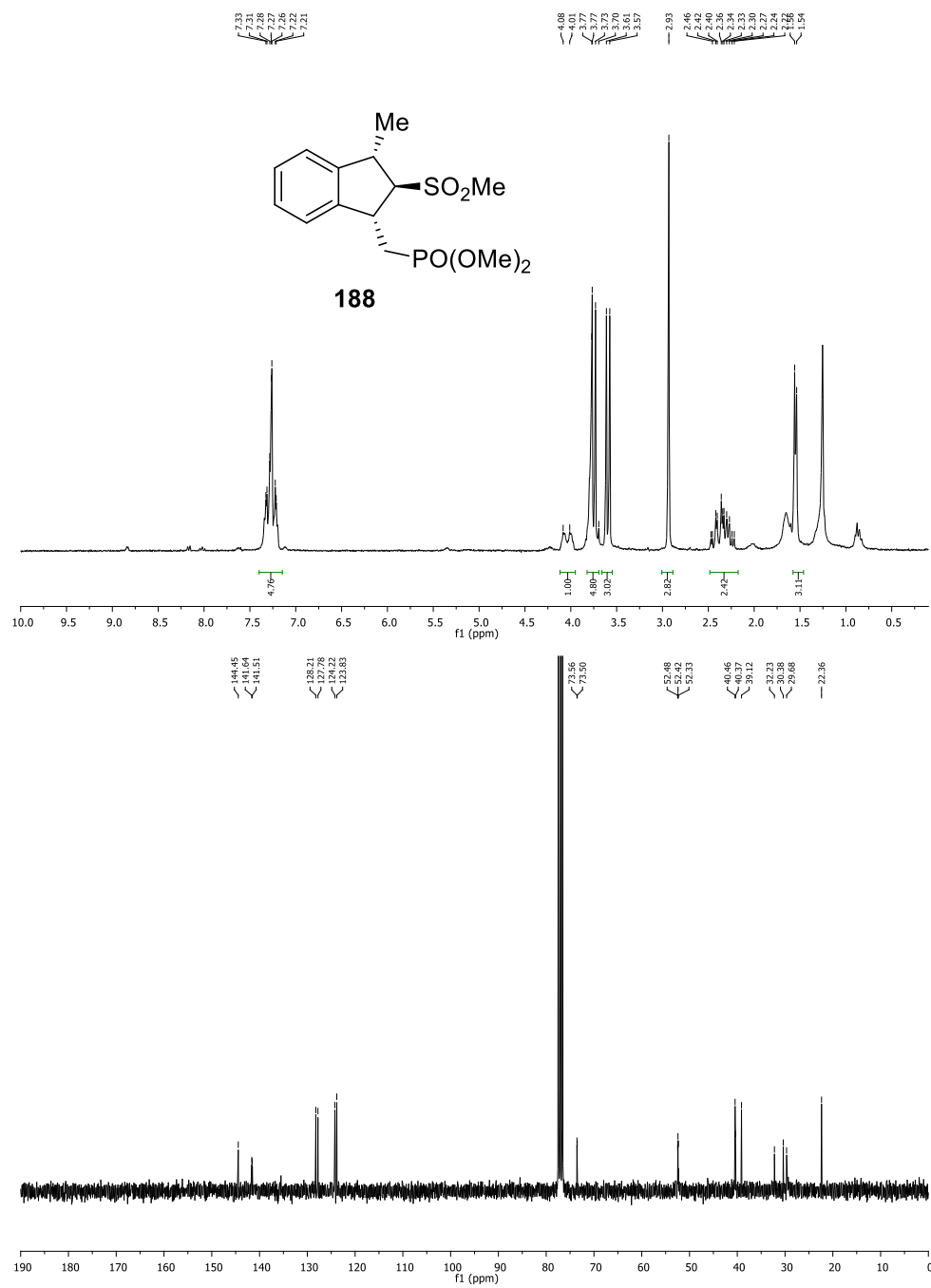












Anexo III

